Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Direkte kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkung von Amidopyrin auf den Wärmehaushalt fiebernder u. nichtfiebernder Kaninchen bei drei Umgebungstemperaturen (13°C, 25°C, 29°C)

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Barbara Nitz
Zahnärztin aus Radevormwald

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Direkte kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkung von Amidopyrin auf den Wärmehaushalt fiebernder u. nichtfiebernder Kaninchen bei drei Umgebungstemperaturen (13°C, 25°C, 29°C)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Barbara Nitz
Zahnärztin aus Radevormwald

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am: 15.12.1972

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan : Prof. Dr. med. H. OEPEN
Referent : Prof. Dr. med. J. HAAN
Correferent : Prof. Dr. med. et med. dent. H. HEUSER

M e i n e n E l t e r n g e w i d m e t

DISPOSITION

EINLEITUNG S. 1

HAUPTTEIL

I. Methode S. 3

II. Versuchsergebnisse S. 9

1. Pyrogenversuche S. 9

2. Amidopyrinversuche S. 21

3. Kombinationsversuche (Amidopyrin u. Pyrogen) S. 31

III. Diskussion S. 42

SCHLUSS

Zusammenfassung S. 62

Literaturverzeichnis S. 64

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534913_0031

EINLEITUNG

Die analgetische, antiphlogistische und antipyretische Wirkungsqualität des Amidopyrin ist seit langem anerkannt und therapeutisch vielfältig genutzt worden.

Unklarheit besteht noch immer über die Art der antipyretischen Eigenschaft. Übereinstimmend wird jedoch allgemein angenommen, daß die Fiebersenkung durch zentrale Angriffe an den thermosensibelen Strukturen des Hypothalamus hervorgerufen wird. (EICHHOLZ 1951, MØLLER 1956, HAUSCHILD 1960, GOETTE 1961)
Eine periphere, spasmolytische Komponente wird erwähnt. Sie soll zu einer Erhöhung der peripheren Durchblutung führen können. MEYER u. GOTTLIEB (1925) berichten über kalorimetrische Studien in der Weise, daß die Temperatursenkung durch erhöhte Wärmeabgabe, also durch Aktivierung der physikalischen Wärmeregelung hervorgerufen wird. Diese Wärmeabgabe soll allerdings zentral ausgelöst sein.

So wird auf Grund von zentraler, lokaler Anwendung postuliert, daß Amidopyrin, den im Fieber auf einen höheren Wert verstellten Regler zur Norm zurückführt. Als Folge dieser Normalisierung tritt unter erhöhter Wärmeabgabe eine Senkung der Kerntemperatur auf den physiologischen Wert ein.
Um die Richtigkeit dieser Verstellungen zu prüfen, wurde in einem Gradientenkalorimeter (BENZINGER 1954), das die Wärmeabgabe auf thermoelektrischem Wege momentan zu messen und synchron zu registrieren gestattet, die Wirkung

des Amidopyrins auf das pharmakologisch unbehandelte und auf das fiebernde Kaninchen untersucht.
Die Versuche wurden in drei verschiedenen Temperaturzuständen vorgenommen (13°C, 25°C, 29°C), um zur Frage der Schwellenerniedrigung und damit des zentralen Angriffspunkt Amidopyrins Stellung nehmen zu können.

Zusätzlich interessierte dabei das Problem der Temperaturabhängigkeit von Pharmakawirkungen; d.h., die Frage, in welchem Maße wird die Wirkung einer Substanz durch die Umgebungstemperatur in der sich das biologische Objekt befindet beeinflußt.

HAUPTTEIL

I. Methode

Vom Juli 1970 bis zum April 1971 wurden an ca. 20 unnarkotisierten Kaninchen verschiedener Rasse und Geschlechts 72 Versuche im Kalorimeter bei 3 verschiedenen Umgebungstemperaturen unternommen.

1. 24 Versuche bei einer Indifferenztemperatur von etwa 25°C,
2. 24 Versuche unter einer Kältebelastung von etwa 13°C,
3. 24 Versuche unter einer Wärmebelastung von etwa 29°C.

Die Einzelversuche wurden am Tag und in der Nacht durchgeführt. Ihre Dauer lag mit der Vorbereitungszeit bei 10-15 Stunden.

Werte und Haltung der Kaninchen:
Das Alter der Tiere betrug 3-10 Monate, und das Gewicht lag zwischen 2000 g und 4800 g. Das Durchschnittsgewicht belief sich auf ca. 3190 g. Sie wurden in Einzelboxen bei einer Umgebungstemperatur von 19°C - 23°C gehalten. Ihre Nahrung bestand aus Trockenfutter (Latz) und Wasser.
Die Fütterung der Tiere mußte während der Versuche unterlassen werden, da sonst dadurch die Umsatzbedingungen stark beeinflußt worden wären. Zur Erholung der Kaninchen, und um eine Gewöhnung an die Medikamente zu vermeiden, mußte zwischen den einzelnen Versuchen mindestens eine Woche Ruhepause eingelegt werden. Vor jedem Versuch wurde erneut

die Gewichtszunahme oder -abnahme festgestellt.

Fixierung der Tiere im Kalorimeter:
Die Kaninchen waren in einem Spezialkäfig aus Aluminium - wegen der guten Wärmeleitfähigkeit - untergebracht. Die Durchlöcherung des Bodens und der Seitenwände gewährleisteten eine optimale Wärmeabgabe.
Kopfhalter und Seitenwände waren in Länge und Höhe variabel, so daß der Käfig auf verschiedene Tiergrößen eingestellt werden konnte.

Messung und Registrierung der Temperatur:
Die Temperaturmessung erfolgte nach dem Prinzip des elektrischen Thermometers in Form dreier Kupfer-Konstantan-Thermoelemente:

1. Eine Rectalsonde wurde ca. 8 - 12 cm tief ins Rectum eingeführt und mit Heftpflaster an der Schwanzwurzel fixiert.
2. Eine Hautsonde, die an einer enthaarten Stelle der Rückenhaut in Höhe des Diaphragma angebracht wurde. (Es mußte auf einen besonders innigen Kontakt der Sonde mit der Oberfläche geachtet werden.)
3. Eine Ohrsonde, die leicht in ein Kaninchenohr eingewickelt und zweifach mit Heftpflaster gehalten wurde.

Die Temperaturänderungen wurden als Spannungsänderungen durch die Elemente auf einen 24-Kanalschreiber PR 3500 der Firma PHILIPS übertragen, über 10 Stunden gemessen und

automatisch aufgezeichnet.
Die Änderung der Temperaturen konnte direkt in Skalenteilen auf dem Schreiber abgelesen werden. Mittels einer Eichung der Thermoelemente wurden die Skalenteile in ^{o}C umgerechnet. Alle 10 Sekunden erfolgte eine Notierung eines Temperaturwertes.

Atemfrequenzmessung:
Zur Registrierung der Atemfrequenz wurde eine besonders leichte Maske aus Kunststoff für die Tiere angefertigt. Durch drei Lederriemen konnte man sie am Kopf des Kaninchens fest fixieren; ein hochempfindlicher Thermistor registrierte die Atemfrequenz. Er war innerhalb der Atemmaske befestigt und ca. 2 cm seitlich von einem Kaninchennasenloch in den Atemstrom gebracht. Die elektrischen Impulse gingen zu einem Frequenzgeber der Firma HELLIGE, der sie in akustische und optische Zeichen verwandelte. Gleichzeitig erfolgte eine Notierung der Atemfrequenz auf dem 24-Kanalschreiber (PHILIPS).

Herzfrequenzmessung:
Die Herzfrequenz wurde mittels der EKG-Ableitung nach EINTHOVEN gemessen. Am enthaarten rechten Vorderlauf und enthaarten rechten Hinterlauf gelang die Fixierung je einer Kupferelektrode. Die Befestigung der Herzelektrode erfolgte parasternal in Höhe des linken 5. ICR mit einem engen Komtakt zur enthaarten Hautoberfläche. Die Impulse wurden auf den EKG-Schreiber der Firma HUGO SACHS ELEKTRONIC geleitet und von dort auf den 24-Kanalschreiber über-

tragen. Alle 4 Minuten erfolgte eine Registrierung von Atem- und Herzfrequenz.

Messung des CO_2-Gehaltes:
Mit Hilfe eines medizinischen Uras der Firma Hartmann und Braun AG konnte durch Infrarot-Absorption der Gehalt an CO_2 in der Ausatemluft gemessen werden. Dieses Gerät war durch einen Schlauch direkt an das Kalorimeter angeschlossen. Die CO_2-Werte wurden ebenfalls alle 4 Minuten auf dem 24-Kanalschreiber registriert.

Direkte Kalorimetrie:
Die Wärmeabgabe der Tiere bestimmten wir durch direkte Kalorimetrie. Als Messinstrument diente das Gradientenkalorimeter nach Benzinger und Kitzinger, das von DULLENKOPF (1970) eingehend diskutiert wurde. Mit diesem Gerät konnte man auf Grund eines Thermostromes, der durch viele hintereinandergeschaltete Kupfer-Konstantan-Thermoelemente verstärkt wurde, eine sofortige Antwort auf Temperaturveränderungen in der Kalorimeter-Kammer erhalten. Diese Temperaturschwankungen wurden von einem 4-Kanalschreiber der Firma Kipp u. Zonen registriert.

Luftzufuhr:
Die Luftzufuhr durch das Kalorimeter betrug bei den 25°C-Versuchen ca. 6,5 l/min., wo hingegen sie bei den Kälte- und Wärmeversuchen 10,5 l/min. erreichte.

Versuchsvorbereitung:
Um eine größtmögliche Genauigkeit der Ergebnisse zu erlangen, wurden die Geräte mindestens 2 Stunden vor Versuchsbeginn eingeschaltet. Erst nach dieser Zeit hatte sich ein ausreichendes Gleichgewicht eingestellt. Die bestehenden Werte wurden notiert, und daraufhin das Kaninchen innerhalb seines Käfigs in die Mitte der Kalorimeter-Kammer gehängt, so daß nach allen Seiten eine gleichmäßige Wärmeabgabe gewährleistet war.

Verwendete Pharmaka:
Für die Fieberreaktion verwendeten wir ein Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi in einer Dosis von 1 Gamma/kg. Als Antipyretikum wurde Amidopyrin mit 75 mg/kg dosiert.

Applikation der Pharmaka:
Zur Injektion der Medikamente führten wir eine Kanüle, an der ein dünner Plastikschlauch (0,5 ml Volumen) befestigt war, in die äußere Ohrvene ein und befestigten sie mit Heftpflaster. Nach dem gleichen System wurden zwei weitere Injektionskanülen intramuskulär an den beiden Hinterläufen angebracht. Durch eine kleine Öffnung in der Kammertür gelangten die Schläuche nach außen. Auf diese Weise wurde ein Öffnen und Schließen der Türe vermieden und das energetische Gleichgewicht nicht gestört. Die Gabe der Medikamente erfolgte 2 Stunden nach Schließen der Kammer durch die Plastikschläuche. Eine regelmäßige

Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte anschließend.

Auswertungsmodus :

Zur qualitativen und quantitativen Auswertung der Versuche notierten wir halbstündlich die Werte aller Meßgrößen. Um eine gute Vergleichsmöglichkeit zu haben, erfolgte die Aufzeichnung der feuchten und der gesamten Wärmeabgabe einmal pro kg Körpergewicht, ein anderes Mal pro m^2 Oberfläche der Tiere. Die Streuung der erhaltenen Werte wurde nach der Formel:

$$\sigma M = \pm \frac{(M-x_1)^2 + (M-x_2)^2 \ldots + (M-x_n)^2}{n-1}$$

berechnet.

Eine genaue Beschreibung der Umrechnung von Skalenteilen in die entsprechenden Einheiten behandelt eine vorherige Dissertation von W. STURSBERG(1971).

II. VERSUCHSERGEBNISSE

1. Pyrogenversuche

Pyrogen

Durch ein hochgereinigtes Lipopolysaccharid aus Salmonella abortus equi wurde bei 24 Kaninchen ein biphasisches Fieber hervorgerufen. Um psychische Erregungen bei den Versuchen auszuschalten und Basiswerte zur Beurteilung der Pyrogenwirkung zu erhalten, wurden die Tiere 2 Stunden bis zur Injektion im Kalorimeter unbehandelt belassen. Nach dieser Zeit war ein physiologisches Gleichgewicht erreicht, und es folgte die Injektion von einem Gamma/kg Körpergewicht Pyrogen in die äußere Ohrvene.

a) Ergebnisse bei einer Temperatur von 25°C.

Abb. 1 zeigt die Mittelwertskurven von 8 Pyrogenversuchen bei 25°C Umgebungstemperatur. Es wurden Rectal-, Haut- und Ohrtemperatur, die Herz- und Atemfrequenz und die CO_2-Abgabe aufgezeichnet. Dazu kamen die Werte der gesamten und der feuchten Wärmeabgabe.

Die Rectaltemperatur fiel von Versuchsbeginn von 38,5°C um 0,2°C auf 38,3°C im Gleichgewicht. Nach der Injektion war in 2 Versuchen ein anfänglich schwacher Temperaturabfall zu bemerken, dem jedoch nach 15-20 Minuten ein Anstieg folgte. Bei den anderen Versuchen stieg die Temperatur sofort an und erreichte bei 4 Tieren einen ersten

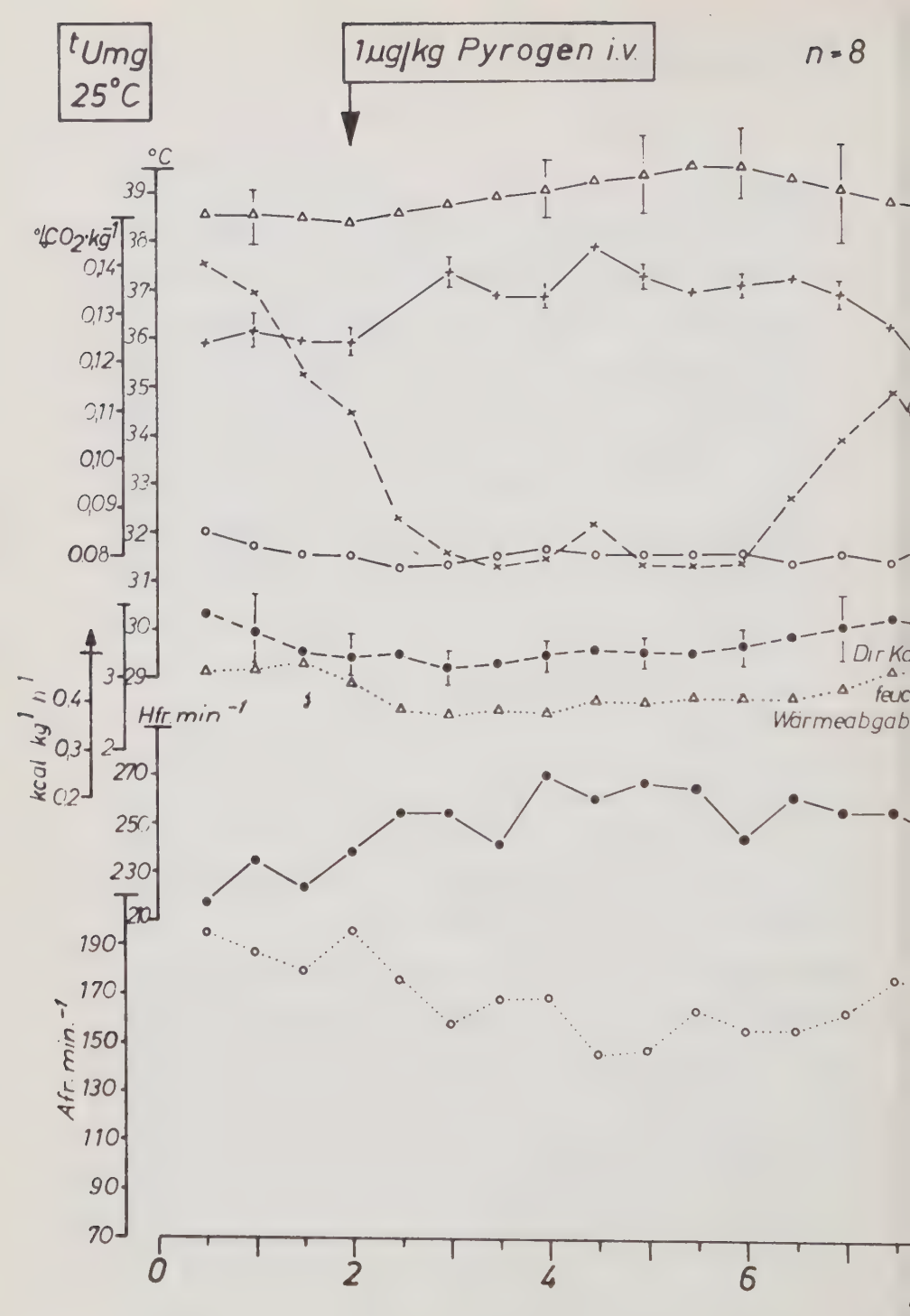
tUmg
25°C
1µg/kg Pyrogen i.v.
n=8
°C
39
38
37
36
35
34
33
32
31
30
29
%CO2·kg-1
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
kcal kg-1 h-1
0,4
0,3
0,2
Hfr. min-1
270
250
230
210
190
170
150
130
110
90
70
Afr. min-1
0
2
4
6
Dir Ko
feuc
Wärmeabgab

Abb. 1

Gipfel nach 1 - 1 1/2 Stunden. Das nur schwach angedeutete Plateau des ersten Fiebermaximums bei der Mittelwertskurve ergab sich aus dem eingipfligen Verlauf der restlichen Versuche. Die größte Temperatursteigerung war nach 3 1/2 - 4 Stunden erreicht (2. Maximum) und betrug 1,3°C. In der Entfieberungsphase fiel die Temperatur relativ schnell ab, hatte jedoch nach 6 Stunden den Ausgangswert nicht wieder erreicht.

Die Hauttemperatur zeigte nur geringfügige Schwankungen vor der Injektion und verlief um 6,5°C tiefer als die Rectaltemperatur. Der Injektionswert betrug 31,5°C. Von da an sank die Temperatur für 3/4 Stunde um 0,3°C, stieg dann langsam um 0,5°C innerhalb von 90 Minuten an und erreichte das Maximum, welches im weiteren Versuchsverlauf nur unwesentlich unterschritten wurde.

Die Ohrtemperatur lag anfänglich mit 37,5°C sehr hoch. Sie fiel bis zum 2-Stunden-Wert auf 34,4°C wieder ab. Ein ausgeprägter Temperatursturz - in den einzelnen Versuchen bis zu 7°C - folgte in der ersten halben Stunde nach Injektion und erreichte nach 1 1/2 Stunden ein Minimum bei 31,2°C, das zeitlich etwas vor dem 1. Gipfel der Rectal-Temperaturkurve erreicht wurde. Danach stieg die Ohrtemperatur erneut an und erzielte bei einer Steigerung um ca. 1°C einen Gipfel bei 2 1/2 Stunden, der etwa der Plateaubildung der Rectalkurve entsprach. Es folgte ein erneuter Abfall mit einem 2. Minimum, das zeitlich mit dem 2. Fiebermaximum übereinstimmte. In der Entfieberungs-

phase stieg die Ohrtemperatur spontan um durchschnittlich 3,5°C an.

Die Herzfrequenz schwankte in den ersten 2 Stunden vor der Injektion zwischen 216 und 238 Pulsen/min. Nach Medikation stieg sie in der ersten Stunde auf 255 Pulse/min. an, um dann nach einem leichten Abfall sich auf Werte zwischen 260 und 270 Pulse/min. erneut zu steigern. Die hohe Frequenz lag zeitlich mit der zweiten Fieberphase zusammen. Eine halbe Stunde vor dem zweiten Fiebermaximum trat ein Abfall der Herzfrequenz auf 246 Pulse/min. ein. In der Entfieberungszeit konnten nur noch unwesentliche Schwankungen beobachtet werden.

Der anfängliche Verlauf der Atemfrequenz schwankte bei den einzelnen Versuchen stark. Die Werte lagen zwischen 216 und 158 Atemzügen (Az.)/min. Bis zur Injektion hatte sich die Streuung etwas verringert, so daß der 2-Stunden-Mittelwert 195 Az./min. betrug. Nach der Injektion konnte ein Abfall der Atemfrequenz festgestellt werden, der in einem ersten Minimum nach einer Stunde resultierte (156 Az./min.). Im weiteren Verlauf des Versuches schwankten die Werte zwischen 145 und 165 Az./min. Erst eine Stunde vor Versuchsende konnte ein geringer Frequenzanstieg beobachtet werden. Die Ausgangswerte wurden jedoch nicht wieder erreicht. Besonders erwähnenswert ist die große Streuung bei den Herz- und Atemfrequenzwerten, die während der gesamten Versuche anhielt.

Zu Beginn konnte die CO_2-Abgabe der Kaninchen noch nicht gewertet werden, da sich erst nach ca. 1 - 1 1/2 Stunden ein Gleichgewicht in der Kalorimeter-Kammer eingestellt hatte. Zwei Stunden nach Versuchsbeginn wurde in der ausströmenden Luft ein CO_2-Gehalt von 0,128 % CO_2/kg registriert. Gleichzeitig mit dem Fieberanstieg wurde der Stoffwechsel erhöht, so daß auch die CO_2-Abgabe vermehrt wurde und nach 60 min. einen Vorgipfel erreichte. Im weiteren Kurvenverlauf konnte sich ein Plateau herausbilden, dem nach 1 1/2 Stunden ein Maximum der Werte folgte (0,143 % CO_2/kg). Danach sank die Kurve leicht ab, um 1 1/2 Stunden vor Versuchsende entsprechend zur Entfieberungsphase in einer wesentlichen Verringerung der CO_2-Abgabe zu resultieren. Dabei wurden die Gleichgewichtswerte unterschritten, so daß der Endwert nur 0,114 % CO_2/kg betrug.

Die Berechnung der Wärmeabgabe erfolgte pro kg Körpergewicht und pro m^2 Oberfläche. Da die Auswertungskurven jeweils den gleichen Verlauf zeigten, wurden nur die Werte pro kg Körpergewicht beschrieben. Die Werte pro m^2 Oberfläche werden in Klammern dazugesetzt. Die gesamte Wärmeabgabe war zu Versuchsbeginn erhöht mit Werten bei 3,8 Kcal./kg x h (43 Kcal./m^2 x h). Bis zur Injektion verringerte sich der Wärmestrom, so daß der Gleichgewichtswert bei 3,35 Kcal./kg x h (36 Kcal./m^2 x h) lag. Eine halbe Stunde post injectionem setzte ein geringer Abfall der Werte ein. Das erste Minimum konnte bei

3,1 Kcal./kg x h (34 Kcal./m^2x h) beobachtet werden. Zeitlich entsprach es der Anstiegsphase des ersten Fiebermaximums. Danach stieg die gesamte Wärmeabgabe etwas an und bildete ein Plateau 2 1/2 Stunden nach Medikation mit Werten von 3,35 Kcal./kg x h (37,5 Kcal./m^2xh). Gegen Ende des zweiten Fiebermaximums setzte eine vermehrte Wärmeabgabe ein, die eine halbe Stunde vor Versuchsende ein Maximum erreichte (3,8 Kcal./kg xh(42,5 Kcal./m^2 xh)).

Der Gleichgewichtswert der feuchten Wärmeabgabe betrug 0,46 Kcal./kg x h (5 Kcal./m^2 x h). Nach Pyrogengabe war ein ausgeprägter Abfall zu bemerken mit einem Minimum von 0,36 Kcal./kg x h (4,1 Kcal./m^2 x h), eine Stunde nach Injektion. Danach stiegen die Werte wieder an und waren eine halbe Stunde später nahezu gleichbleibend bei 0,4 Kcal./kg x h (4,6 Kcal./m^2 x h) für 2 1/2 Stunden. In der Entfieberungsphase erfolgte ein geringer Anstieg der feuchten Wärmeabgabe.

b) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 13°C

Aus Abb. 2 sind die Mittelwerte der Kälteversuche ersichtlich, die in der Übersicht geringere Schwankungen der Kurven als bei 25°C aufweisen.
Die Rectaltemperatur lag vor der Injektion gleichbleibend zwischen 37,8°C und 37,9°C. Nach Pyrogengabe war bei fast allen Versuchen ein Abfall der Rectaltemperatur zu bemerken. Der tiefste Durchschnittswert (37,5°C) lag bei 2 - 2 1/2 Stunden nach Pyrogeninjektion. Es folgte ein Tempe-

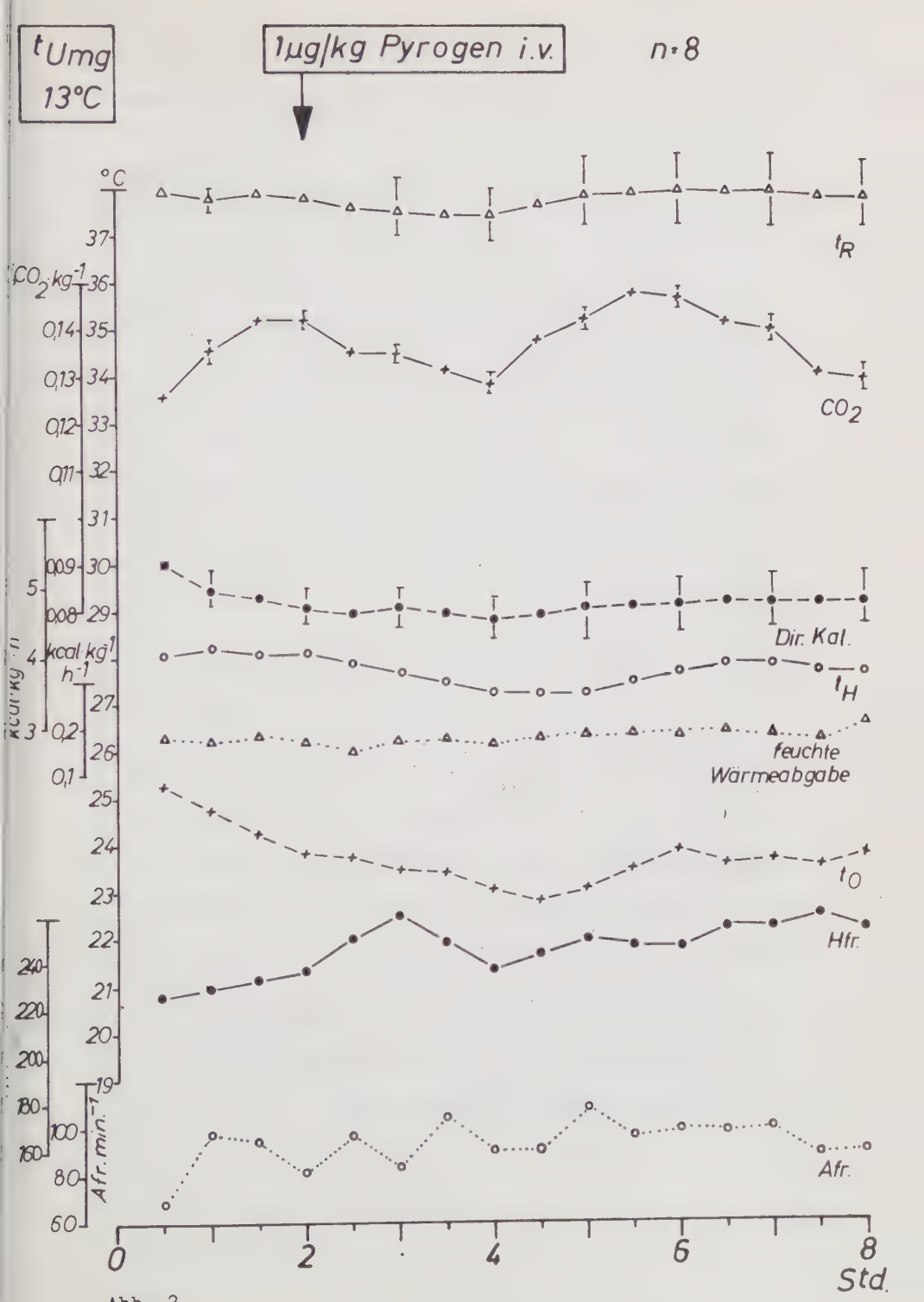
t_{Umg}
13°C
1µg/kg Pyrogen i.v.
n=8
°C
37
36
35
34
33
32
31
30
29
27
26
25
24
23
22
21
20
19
t_R
CO_2 kg^{-1}
0,14
0,13
0,12
0,11
0,09
0,08
CO_2
5
4
3
kcal kg^{-1} h^{-1}
0,2
0,1
Dir. Kal.
t_H
feuchte Wärmeabgabe
t_O
Hfr.
240
220
200
180
160
100
80
60
Afr. min.$^{-1}$
Afr.
0
2
4
6
8
Std.

Abb. 2

raturanstieg, der 1 1/2 - 2 Stunden später ein Maximum erreichte, das bei Versuchen in 25°C Umgebungstemperatur dem 2. Fiebergipfel entsprach.

Vor der Injektion waren kaum Schwankungen bei der Hauttemperatur festzustellen. Der Gleichgewichtswert lag bei 28,1°C. Auffallend war der nahezu gleiche Verlauf von Rectaltemperaturkurve und Hauttemperaturkurve, wobei die Schwankungen der Hautwerte um ca. 1 Stunde nach denen der Rectalergebnisse eintraten. Nach der Injektion fiel die Hauttemperatur ab und erreichte 2 1/2 bis 3 Stunden später ein Minimum bei 27,3°C. Es erfolgte ein Anstieg der Kurve wie bei den Rectalwerten. Zu Versuchsende betrug die Hauttemperatur 27,7°C und lag somit etwas unter den Gleichgewichtswerten.

Die Durchblutung der Ohren war in der Kälte besonders stark gedrosselt, so daß auffallend niedrige Temperaturwerte registriert wurden. Die anfänglich hohe Temperatur der Ohren fiel in den ersten 2 Stunden der Versuche um 1,6°C und betrug im Gleichgewicht 23,8°C. Nach Medikation fielen die Temperaturwerte ständig ab und erreichten 2 1/2 Stunden später ein Minimum (22,4°C). Im weiteren Verlauf stieg die Temperatur ca. 1 - 1 1/2 Stunden lang an, was zeitlich etwa dem Anstieg der Rectaltemperatur entsprach. Ein gegensinniges Verhalten der Ohrtemperatur zur Rectaltemperatur, wie bei den 25°C-Versuchen, konnte bei 13°C also nicht beobachtet werden.

In den 2 Stunden vor der Injektion betrug die Herzfrequenz der Tiere durchschnittlich 228 Pulse/min. - 235 Pulse/min. Nach der Pyrogengabe stieg die Herzfrequenz stark an und erreichte nach einer Stunde ihr Maximum mit 260 Pulse/min. Dabei war die Streuung der Werte besonders groß. Dem Anstieg entsprach ein gleicher Abfall der Frequenz, der nach einer Stunde beendet war (238 Pulse/min.). Es folgte eine langsame kontinuierliche Zunahme der Pulse um ca. 20, zeitlich dem Anstieg der Rectaltemperatur vergleichbar.

Gegenüber den Versuchen bei 25°C Umgebungstemperatur war die Atemfrequenz der Kaninchen unter Kältebelastung stark erniedrigt. Man konnte keine stärkeren Änderungen erkennen (70-95 Az./min.). Nach der Pyrogeninjektion stieg die Frequenz geringfügig und stufenweise an und schwankte im weiteren Verlauf zwischen 90 und 100 Az./min.

Eine Stunde vor dem Gleichgewicht erreichte die CO_2-Abgabe durchschnittlich einen Wert von 0,142 % CO_2/kg am Ausgang des Kalorimeters. Nach der Injektion war ein stetiger Abfall zu registrieren, der in einem Minimum 2 Stunden nach Pyrogengabe resultierte. Der Minimumwert ergab 0,128% CO_2/kg. Ein Anstieg der CO_2-Kurve erfolgte anschließend 1 1/2 Stunden lang über den Gleichgewichtswert hinaus. Die Tiere hatten eine vermehrte CO_2-Abgabe, die bei durchschnittlich 0,148 % CO_2/kg Körpergewicht 3 1/2 Stunden nach Injektion lag. Erst zu Versuchsende hin fielen die CO_2-Werte wieder ab. Der Endwert betrug 0,130 % CO_2/Kg.

Die gesamte Wärmeabgabe war gegenüber den 25°C-Versuchen erheblich vergrößert (Gleichgewichtswert: 4,75 Kcal./kg x h (55,5 Kcal./m^2 x h). Nach der Medikation erfolgte in der ersten halben Stunde ein leichter Abfall um 0,1 Kcal./kg x h (1,5 Kcal./m^2 x h). Er wurde in der nächsten halben Stunde wieder ausgeglichen. Danach sank die Wärmeabgabe erneut und erreichte 2 Stunden nach Injektion ein Minimum bei 4,55 Kcal./kg x h (53,5 Kcal./m^2 x h). Der weitere Verlauf der Versuche zeigte ein allmähliches Ansteigen der Werte bis zum Versuchsende. Auffallend waren die nur geringen Schwankungen der gesamten Wärmeabgabe bei 11-13°C Umgebungstemperatur.

Die feuchte Wärmeabgabe blieb nahezu über den ganzen Versuch hin gleichbleibend bei 0,18 Kcal./kg x h (2 Kcal./m^2 x h) bestehen. Besonders erwähnenswert war der Abfall in der ersten halben Stunde nach Pyrogengabe.

c) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 29°C.

Abb. 3 gibt Auskunft über die Mittelwertskurven unter Wärmebelastung.
Durch die wärmere Umgebung lag die Rectaltemperatur zu Versuchsbeginn bei 38,8°C und steigerte sich bis zum Injektionswert auf 39,1°C im Durchschnitt. Sie erreichte damit einen um 0,6°C höheren Wert als bei 25°C Umgebungstemperatur. Die Pyrogengabe bewirkte ein biphasisches Fieber, dessen erstes Maximum - eher ein Plateau - mit

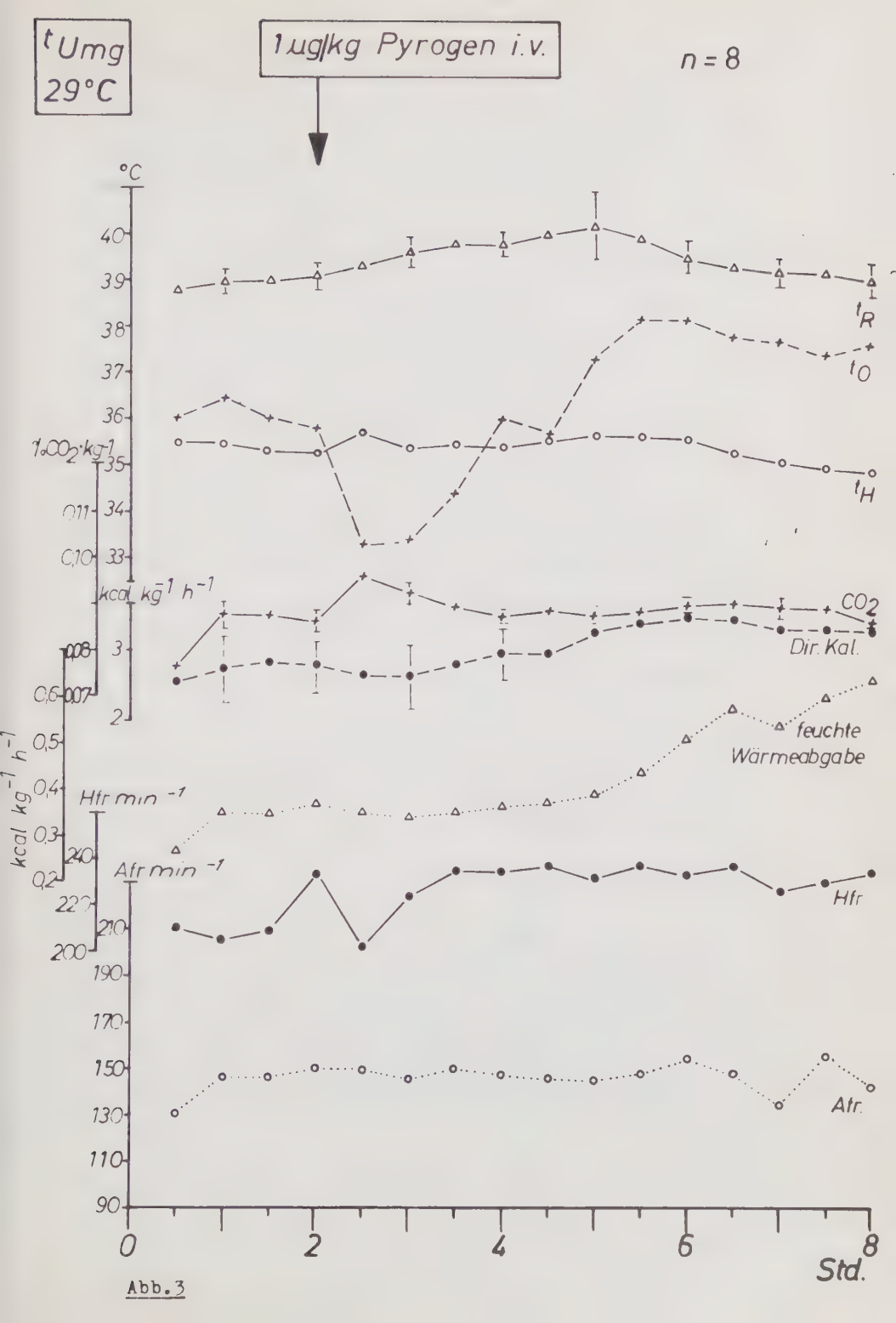
t_{Umg} 29°C
1 µg/kg Pyrogen i.v.
n = 8
°C
40
39
38
37
36
35
34
33
3
2
t_R
t_O
t_H
1,200 O_2 kg^{-1}
0,11
0,10
kcal kg^{-1} h^{-1}
0,08
0,07
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
CO_2
Dir. Kal.
feuchte Wärmeabgabe
Hfr min^{-1}
Afr min^{-1}
240
220
210
200
190
170
150
130
110
90
Hfr
Afr
0
2
4
6
8
Std.

Abb. 3

39,8°C 1 1/2 Stunden nach dem Gleichgewichtswert eintrat. Die größte Temperaturerhöhung lag bei 40,3°C 3 Stunden nach der Injektion. Anschließend sank die Temperatur gleichmäßig bis auf 39,0°C, womit in etwa der Ausgangswert wieder erreicht wurde. Die maximale Temperatursteigerung betrug 1,5°C und ergab damit einen um 0,2°C höheren Wert als bei den 25°C-Versuchen. Der Verlauf der Rectalkurve bei 29°C ähnelt dem bei 25°C, nur war der Ausgangswert um 0,6°C erhöht, und die Fiebermaxima lagen zeitlich etwas früher als bei 25°C.

Die Hauttemperatur lag höher als bei 25°-Umgebungstemperatur und zwar durchschnittlich um 4°C. Die Anfangswerte betrugen etwa 35,5°C. Nach der Injektion stiegen sie etwas in der ersten halben Stunde an, fielen jedoch wieder ab und pendelten dann zwischen 35,4°C und 35,8°C. In der Entfieberungsphase (2 Stunden vor Versuchsende) fiel die Hauttemperatur allmählich ab und erreichte mit 35,0°C den Endwert. Insgesamt waren die Temperaturänderungen der Hauttemperatur wesentlich geringer als die der Rectaltemperatur.

Die Schwankungen der Ohrtemperatur blieben vor der Pyrogengabe gering (durchschnittlich 36,0°C). Nach Medikation erfolgte ein eklatanter Abfall in der ersten halben Stunde bis auf 33,3°C, in zwei Versuchen sogar bis auf 29,0°C und 30,0°C. Danach setzte ein Anstieg 1 1/2 Stunden lang bis auf den Gleichgewichtswert ein. Dieses erste Maximum

lag etwa eine halbe Stunde nach dem ersten Fiebermaximum. Ein kurzer, halbstündiger Abfall um 0,5°C folgte. In der Entfieberungsphase war die Durchblutung der Ohren stark erhöht, so daß die Temperatur bis auf 38,5°C anstieg und nur gering bis zum Versuchsende abfiel.

Die Herzfrequenz lag im allgemeinen etwas tiefer als bei den 13°C-Versuchen und den 25°C-Versuchen. Vor der Pyrogengabe schwankten sie zw. 210 Pulsen/min. bis 230 Pulsen/min. (Injektionswert 230 Pulse/min.). Post injectionem fiel die Frequenz um nahezu 30 Pulse/min. in der ersten halben Stunde ab. Im Verlauf der nächsten Stunde stieg sie bis auf 235 Pulse/min. an, so daß sie zur Zeit des ersten Fiebergipfels ihren höchsten Wert erreichte. Diese Werte blieben annähernd konstant.

Bei der Atemfrequenz waren während der Versuche im Durchschnitt kaum größere Schwankungen zu verzeichnen. Die Werte vor und nach der Injektion betrugen etwa 148 Az./min. Nur gegen Ende des Versuches traten geringe Schwankungen mit $\pm$ 10 Az./min. ein. Sowohl bei der Atemfrequenz wie bei der Herzfrequenz konnte eine große Streuung der einzelnen Werte beobachtet werden.

Die CO_2-Abgabe war bei den Wärmeversuchen wesentlich niedriger als bei den beiden anderen Temperaturbereichen. Der 2-Stunden-Wert betrug 0,087 % CO_2/kg. Nach der Injektion erfolgte eine vermehrte CO_2-Produktion, die ihr Maximum

schon nach einer halben Stunde erreichte. (0,097% CO_2/kg). Allmählich fielen die Werte wieder ab und blieben im weiteren Versuchsverlauf zwischen 0,088% CO_2/kg und 0,091% CO_2/kg bestehen.

Bei der gesamten Wärmeabgabe konnte gegenüber den beiden anderen Umgebungstemperaturen eine geringe Verminderung der Werte festgestellt werden. Der Verlauf der Kurve glich jedoch der Mittelwertskurve bei 25°C, nur daß bei den 29°C-Versuchen die Temperaturänderungen um ca. eine halbe Stunde früher eintraten.

Vor der Injektion erreichte die Wärmeabgabe durchschnittlich 2,8 Kcal./kg x h (31 Kcal./m^2 x h). Nach der Pyrogengabe fiel sie um 0,2 Kcal./kg x h (2 Kcal./m^2 x h) ab. Das erste Maximum wurde eine halbe Stunde nach der ersten Fieberphase erreicht (2 Stunden post injectionem). Die 2. Phase der erhöhten Wärmeabgabe setzte bereits vor dem 2. Maximum der Rectaltemperatur ein. Die höchsten Werte konnten mit 3,5 Kcal./kg x h (40 Kcal./m^2 x h) während des Abfalls der Rectaltemperatur beobachtet werden. Sie sanken bis zum Versuchsende kaum ab, so daß auf diese Weise die Entfieberung der Tiere hervorgerufen wurde.

Die feuchte Wärmeabgabe zeigte bei dieser Versuchsreihe die größten Schwankungen. Die anfänglichen Ergebnisse lagen bei 0,36 Kcal./kg x h (4 Kcal./m^2 x h). Nach der Injektion trat ein minimaler Abfall für eine Stunde ein, dem dann ein stetiger Anstieg der feuchten Wärmeabgabe

folgte, was besonders in der Entfieberungsphase deutlich wurde.

Die Mittelwertsbildung ergab eine Nivellierung der Einzelergebnisse, so daß besonders die Kurven der Wärmeabgabe, der CO_2-Produktion und der Hauttemperatur wenig Schwankungen aufwiesen. Zusammenfassend wäre noch zu erwähnen, daß die drei Temperaturen (Rectal, Ohr und Haut) bei der Wärmebelastung relativ zu den 13°C-Versuchen eng zusammenlagen. Die größte Differenz betrug bei den 29°C-Versuchen ca. 7°C, wo hingegen sie bei den Kälteversuchen bei 15,8°C im Durchschnitt lag. Die gesamte Wärmeabgabe war bei der 13°C-Umgebungstemperatur stark erhöht. Die geringste Abgabe erfolgte unter Wärmebelastung, wobei sie jedoch nur unwesentlich unter der Abgabe der 25°C-Versuche lag.

2. Amidopyrinversuche

Amidopyrin

Neben den drei Wirkungsbereichen - antiphlogistische, analgetische und antirheumatische Wirkung - besitzt Amidopyrin (Pyramidon®) einen ausgeprägt antipyretischen Effekt. Wir untersuchten an 24 unbehandelten Tieren den Einfluß von Amidopyrin auf die Rectal-, Ohr- und Hauttemperatur, die Atem- und Herzfrequenz, die CO_2-Produktion, die gesamte und die feuchte Wärmeabgabe bei drei verschiedenen Umgebungstemperaturen. Die Dosis betrug 75 mg/kg Körpergewicht. Durch zwei dünne Kunststoffschläuche erfolgte die Injektion intramusculär in den rechten und linken Hinterlauf des Kaninchens. Die Amidopyringabe wurde in 4 oder 5 Teildosen injiziert, um eine zeitweise zu hohe Konzentrierung im Kreislauf zu vermeiden, und dadurch temporäre Krämpfe auszuschalten, die bei einigen Tieren auftraten.

a) Ergebnisse bei einer Temperatur von 25°C

Abb. 4 zeigt die Mittelwertskurven der 8 Amidopyrinversuche bei 25°C Umgebungstemperatur.
Zwei Stunden nach Versuchsbeginn hatten die Tiere eine nahezu konstante Rectaltemperatur von 38,1°C erreicht. Nach der Injektion war in der ersten Stunde ein Abfall um ca. 0,15°C im Mittel zu bemerken, der in drei Einzelversuchen wesentlich ausgeprägter war (bis zu 0,6°C). Es folgte ein ebenso geringer Anstieg. Im weiteren Ver-

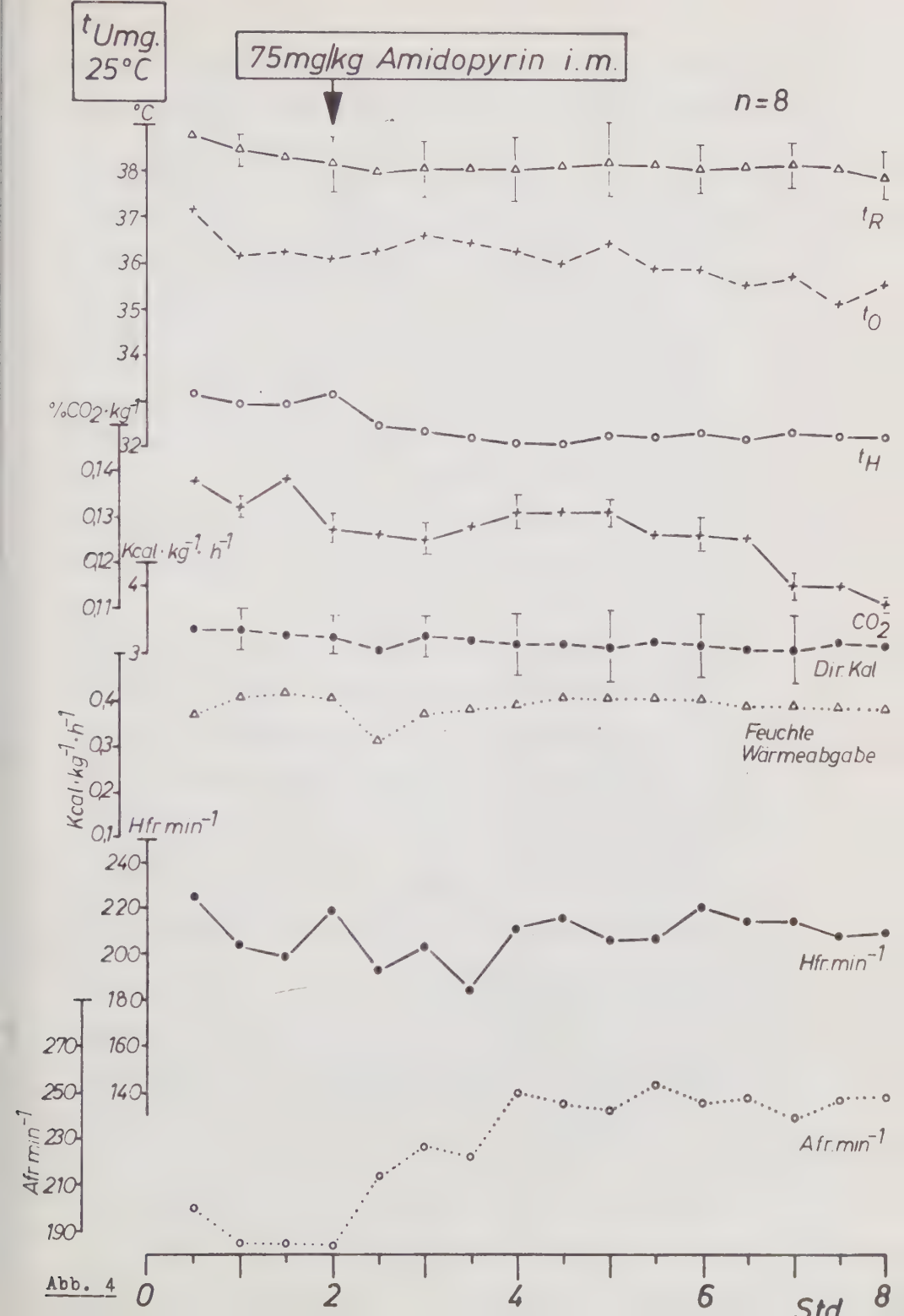
tUmg. 25°C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
n=8
°C
38
37
36
35
34
tR
tO
%CO2·kg-1
32
tH
0,14
0,13
0,12
0,11
Kcal·kg-1·h-1
4
3
CO2
Dir. Kal
Feuchte Wärmeabgabe
0,4
0,3
0,2
0,1
Kcal·kg-1·h-1
Hfr. min-1
240
220
200
180
Hfr. min-1
270
250
230
210
190
160
140
Afr. min-1
Afr. min-1
0
2
4
6
8
Std

Abb. 4

lauf des Versuches pendelte die Rectaltemperatur um 38,2°C ± 0,1°C. Daraus war zu erkennen, daß Amidopyrin kaum einen Einfluß auf die Rectaltemperatur besaß.

Auf die Hauttemperatur war dagegen ein Einfluß zu erkennen. Die anfänglich gleichbleibende Temperatur vor der Amidopyrininjektion betrug ca. 33,0°C. Nach Medikation fiel sie um durchschnittlich 0,8°C ab (in Einzelversuchen setzte sogar eine Verminderung bis zu 2,8°C ein). Dieser Abfall war nach nahezu einer halben Stunde beendet. Danach verringerte sich die Hauttemperatur nur noch geringfügig, erreichte 2 1/2 Stunden post injectionem ein Minimum von 32,0°C. Der weitere Verlauf des Versuches brachte nur noch eine unbedeutende Steigerung.

Der Gleichgewichtswert der Ohrtemperatur betrug genau 36,0°C. Nach Amidopyringabe stieg die Temperatur in der ersten Stunde auf 36,7°C und erreichte hiermit ihr erstes Maximum. Der Ausgangswert konnte nach 1 1/2 Stunden wieder erreicht werden (36,0°C). Es folgte ein zweiter, schwächerer Gipfel - 0,5°C Anstieg -, dann ein allmählicher Abfall bis zum Versuchsende. Die Ohrtemperatur zeigte im Vergleich zu den Pyrogenversuchen nur geringe Schwankungen, auch war die Streuung der einzelnen Versuche geringer.

Bei der Herz- und Atemfrequenz war die Streuung jedoch genau so groß wie bei den Pyrogenversuchen. Anfänglich

schwankte die Herzfrequenz zwischen 200 und 225 Pulsen/min. Der 2-Stunden-Wert ergab 220 Pulse/min. Nach der Injektion fiel die Herzfrequenz stark ab. Das Minimum wurde mit 184 Pulsen/min. nach 1 1/2 Stunden erreicht. Dieser Abfall war in allen Versuchen gleich stark ausgeprägt. Im weiteren Verlauf pendelte die Herzfrequenz zwischen 208 und 220 Pulsen/min.

Die Atmung stieg nach dem Injektionswert von 182 Az./min. an und erreichte 2 Stunden danach einen Höchstwert mit 250 Az./min. Von da an schwankte die mittlere Atemfrequenz zwischen 240 - 250 Az./min. bis zum Versuchsende. In den Einzelversuchen war die Frequenz von Tier zu Tier sehr verschieden.

Die CO_2-Bildung war zu Anfang der Versuche leicht erhöht und fiel bis zum 2-Stunden-Wert auf 0,127 % CO_2/kg ab. Nach der Amidopyringabe verringerte sie sich in der ersten Stunde noch etwas, so daß das erste Maximum 0,122 % CO_2/kg betrug und stieg dann innerhalb der 2. Stunde bis auf 0,131 % CO_2/kg. Drei Stunden post injectionem setzte ein stetiger Abfall ein. Die CO_2-Abgabe verminderte sich bis zum Versuchsende - 6 Stunden nach der Amidopyringabe - auf 0,11 % CO_2/kg.

Der Verlauf der Kurve der gesamten Wärmeabgabe zeigte ähnlich der Rectaltemperaturkurve nur ganz geringe Abweichungen vom Gleichgewichtswert (3,3 Kcal./kg x h(38,5 Kcal/m^2 xh)).

Auffallend waren nur der Abfall von 0,2 Kcal./kg x h (2,5 Kcal./m^2 x h) in der ersten halben Stunde nach Medikation. Er wurde sofort wieder kompensiert. Der weitere Verlauf der Kurve war nahezu konstant mit leicht fallender Tendenz und Schwankungen um den Mittelwert von 3,15 Kcal./kg x h (37,5 Kcal./m^2 x h).

Die Mittelwertskurve der feuchten Wärmeabgabe zeigte ähnliche Ergebnisse. Nach dem Gleichgewichtswert mit 0,41 Kcal./kg x h (5 Kcal./m^2 x h) erfolgte ein Abfall der Werte bis auf 0,31 Kcal./kg x h (3,7 Kcal./m^2 x h).

b) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 13°C

Die drei Temperaturen (Abb.5) lagen wie bei den Pyrogenversuchen im Durchschnitt tiefer.
Der Injektionswert der Rectaltemperatur betrug 37,5°C. Post injectionem sanken die Werte in der ersten Stunde um 0,5°C, so daß ein Minimum von 37,0°C im Durchschnitt zu verzeichnen war. In den Einzelversuchen wurde sogar ein Temperatursturz bis zu 1,2°C bemerkt. Nach diesem Minimum stieg die Rectaltemperatur ganz allmählich bis eine Stunde vor Versuchsende an, dem sich ein Temperaturplateau bei 37,5°C anfügte. Amidopyrin führte also im unbehandelten Kaninchen bei Kältebelastung eine Senkung der Rectaltemperatur herbei.

Die Hauttemperatur zeigte nach dem 2-Stunden-Wert einen ähnlichen Verlauf wie die Rectaltemperaturkurve. Der

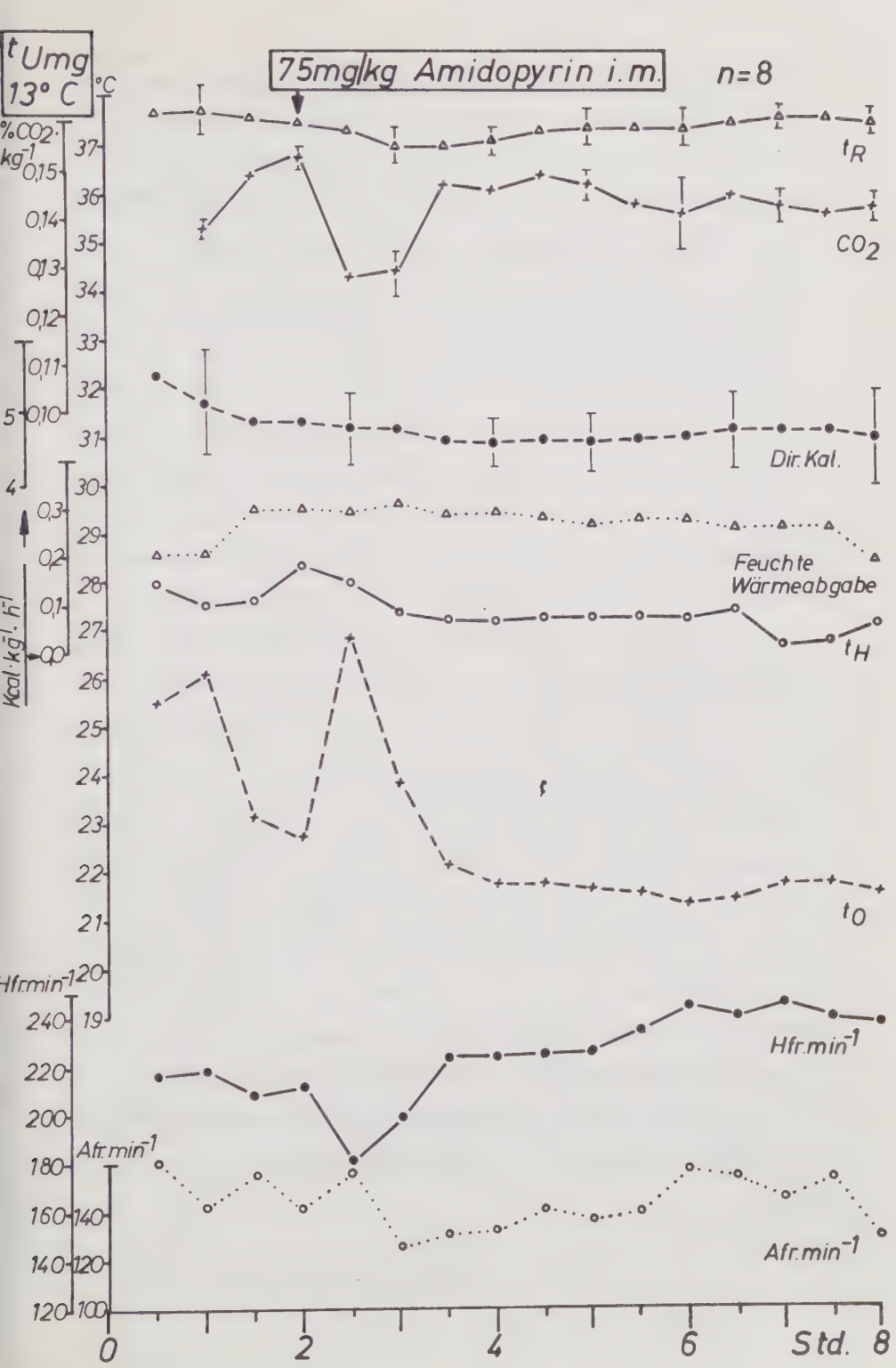
t Umg 13° C
°C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
n=8
%CO2 · kg-1
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
5
4
0,3
0,2
0,1
0,0
Kcal · kg-1 · h-1
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
tR
CO2
Dir. Kal.
Feuchte Wärmeabgabe
tH
tO
Hfr.min-1
19
240
220
200
180
160
140
120
100
Hfr.min-1
Afr.min-1
Afr.min-1
0
2
4
6
Std.
8

Abb. 5

Gleichgewichtswert betrug 28,4°C. Die Temperatur fiel 1 1/2 Stunden nach Medikation leicht ab und pendelte sich dann auf ca. 27,3°C ein. 1 1/2 Stunden vor Versuchsende erfolgte ein erneuter Abfall um 0,6°C, der aber zum Schluß wieder kompensiert werden konnte.

Zu Beginn der Versuche war die Ohrtemperatur relativ zur Umgebungstemperatur stark erhöht, fiel jedoch bis zum Gleichgewichtswert auf 22,7°C wieder ab. Die Amidopyringabe erzeugte eine höhere Durchblutung der Kaninchenohren in der ersten halben Stunde, so daß die Temperatur bis auf 26,8°C anstieg. Danach fielen die Werte wieder ab und lagen 2 Stunden nach Injektion ca. 1,0°C unter dem Ausgangswert. Der weitere Verlauf der Kurve zeigte nur unerhebliche Veränderungen der Ohrtemperatur. Die Streuung der Werte von Haut und Ohr war erheblich größer als bei den 25°C-Versuchen.

Die Herzfrequenz lag zu Beginn der Versuche ca. 5% höher als bei den 25°C-Versuchen. Nach Medikation war ein halbstündiger Abfall um 30 Pulse/min. ebenso auffallend wie bei den anderen zwei Temperaturbereichen. Danach stieg die Herzfrequenz erneut an und erreichte nach einer Stunde 12 Pulse/min. über dem Gleichgewichtswert. Es bildete sich ein 1 1/2-stündiges Plateau dem ein erneuter Anstieg folgte. Gegen Versuchsende schwankten die Werte um 240 Pulse/min. Damit lag die Herzfrequenz höher als bei den Versuchen in 25°C Umgebungstemperatur.

Die Atemfrequenz wies anfängliche Werte von durchschnittlich 150 Az./min. auf. Nach Amidopyringabe trat in der ersten halben Stunde keine wesentliche Veränderung ein. Erst danach konnte man einen Abfall der Frequenz bis auf 125 Az./min. bemerken. Sie erreichte nach 3 Stunden wieder ihren Ausgangswert. Der weitere Verlauf brachte keine wesentliche Veränderung mehr.

Die CO_2-Abgabe erwies sich beim unbehandelten Tier in Kältebelastung als bemerkenswert hoch - der 2-Stunden-Gleichgewichtswert betrug 0,153% CO_2/kg Körpergewicht -. Amidopyrin beeinflußte den Verlauf der CO_2-Abgabe extrem stark in den ersten 1 1/2 Stunden nach Injektion in der Weise, daß ein Abfall der Werte um 0,025% CO_2/kg eintrat. Das Minimum betrug 0,128% CO_2/kg eine halbe Stunde nach der Injektion. Es dauerte eine halbe Stunde an, anschließend stieg die Kurve wieder an und erreichte einen etwas unterhalb des Injektionswertes liegenden Höhepunkt. Im weiteren Versuchsverlauf erfolgte wieder ein geringer CO_2-Konzentrationsabfall, so daß der Endwert 0,14% CO_2/kg betrug.

Die gesamte Wärmeabgabe fiel nach anfänglich erhöhten Werten bis zum 2-Stunden-Gleichgewichtswert auf 4,9 Kcal./kg x h (56 Kcal./m^2 x h) ab. Der weitere Verlauf entsprach in etwa den Ergebnissen der gesamten

Wärmeabgabe unter Amidopyrin bei 25°C, nur daß in Kälte die Wärmeabgabe um durchschnittlich 1,8 Kcal./kg x h (20 Kcal./m^2 x h) höher lag. Die Werte wiesen einen geringen Abfall nach Medikation auf. Bis zum Versuchsende blieben sie nahezu konstant bei 4,7 Kcal./kg x h (54 Kcal./m^2 x h).

Die feuchte Wärmeabgabe war im Durchschnitt in der Kälte gleichbleibend bei 0,3 Kcal./kg x h (3,5 Kcal./m^2 x h). 2 1/2 Stunden post injectionem setzte ein schwacher Abfall der Kurve ein, dem eine halbe Stunde vor Versuchsende ein etwas stärkerer folgte.

c) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 29°C

Wie bei den Pyrogen-Wärmeversuchen war auch bei Amidopyrin (Abb. 6) durch die äußere Umgebungstemperatur die Rectaltemperatur in der Weise beeinflußt, daß die Werte vor der Amidopyringabe über 39,0°C betrugen. Bei der Injektion hatten die Kaninchen eine erhöhte Temperatur von im Mittel 39,3°C. Amidopyrin erwirkte einen anfänglichen Abfall der Werte mit einem schwach angedeuteten Minimum bei 39,1°C, eine Stunde nach der Injektion. Es folgte ein geringer, jedoch stetiger Anstieg der Rectaltemperatur bis zum Versuchsende. Die Tiere hatten zu diesem Zeitpunkt eine Temperatursteigerung um 0,5°C gegenüber dem Ausgangswert erreicht. Sie konnte bei allen Einzelversuchen beobachtet werden. In zwei Einzelversuchen stieg die Rectaltemperatur der Tiere sogar bis

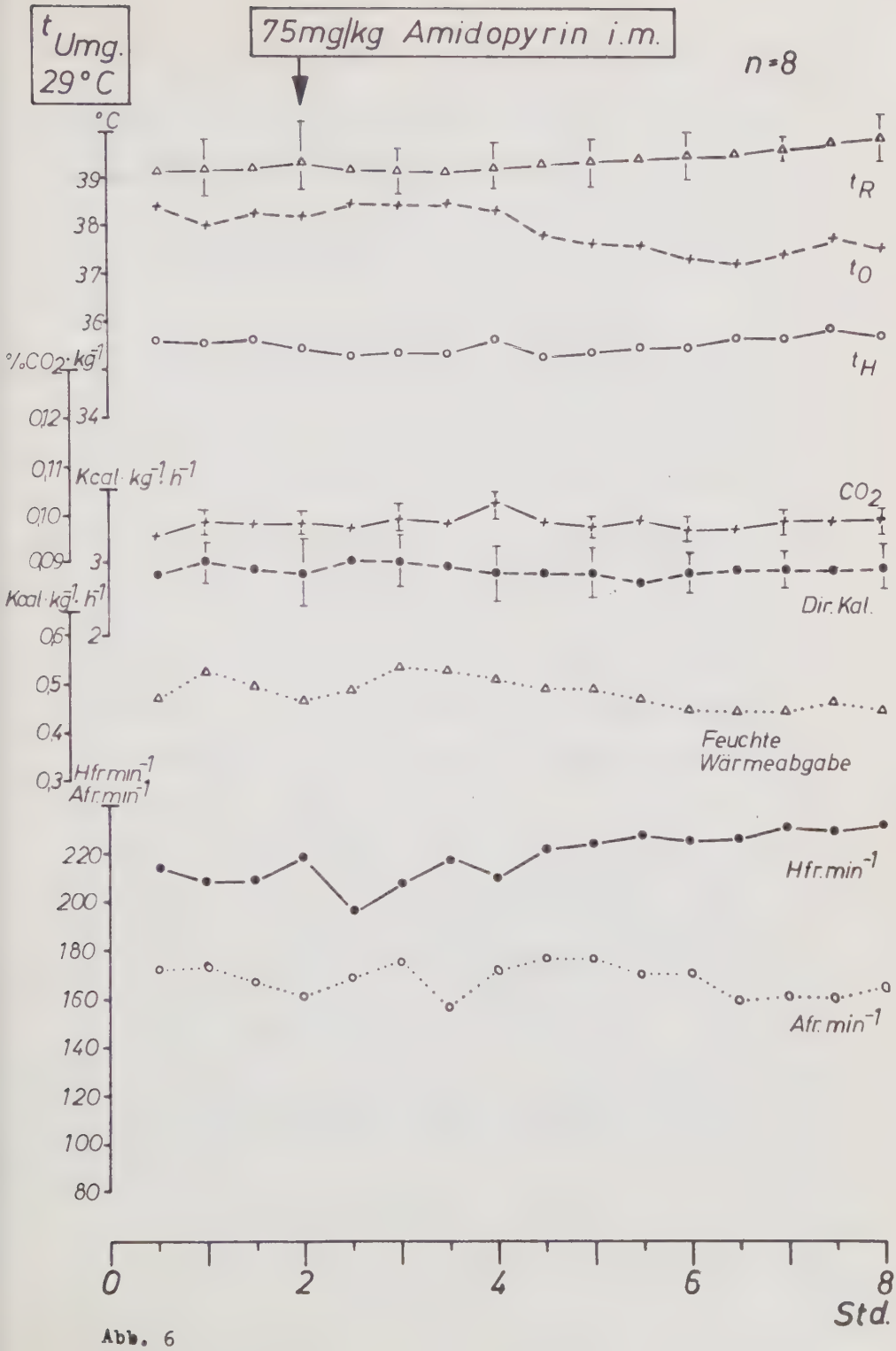
t Umg. 29 °C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
n=8
°C
39
38
37
36
t_R
t_O
t_H
%CO2·kg⁻¹
0,12
0,11
0,10
0,09
34
Kcal·kg⁻¹·h⁻¹
3
2
CO2
Dir. Kal.
Kcal·kg⁻¹·h⁻¹
0,6
0,5
0,4
0,3
Feuchte Wärmeabgabe
Hfr.min⁻¹
Afr.min⁻¹
220
200
180
160
140
120
100
80
Hfr.min⁻¹
Afr.min⁻¹
0
2
4
6
8
Std.

Abb. 6

auf 40,2°C an.

Auch die Hauttemperatur wurde durch die wärmere Umgebung beeinflußt. Sie hatte bei dieser Versuchsreihe die höchsten Durchschnittswerte (35,5°C). Die Amidopyringabe verursachte allmählich wie bei der Rectaltemperatur in der 1.Stunde post injectionem einen leichten Abfall um 0,1°C. Dieses Temperaturniveau blieb vorerst bestehen. Entsprechend dem Verlauf der Rectaltemperatur trat nach der Hälfte der Versuchszeit ein allmählicher aber stetiger Anstieg der Hauttemperatur ein. Der Endwert lag mit 35,9°C um 0,4°C höher als der Injektionswert.

Die Ohrtemperatur zeigte einen spiegelbildlichen Verlauf zur Rectal- und Hauttemperatur. Die Werte vor der Injektion betrugen im Durchschnitt 38,2°C und lagen somit um ca. 1,0°C tiefer als die durchschnittlichen Rectaltemperaturwerte. In der Hälfte der Einzelversuche folgte die Ohrtemperatur genau den Schwankungender Rectaltemperatur. Diese Tiere ließen jegliche Gegenregulation mittels der Ohrdurchblutung vermissen. Die restlichen Versuche zeigten große Schwankungen der Ohrtemperatur. In der Anstiegsphase von Haut- und Rectaltemperatur trat ein ausgeprägter Temperaturabfall bis zu 3,0°C ein. Diesen Tieren gelang es noch, die Durchblutung ihrer Ohren zu regulieren. In der Mittelwertskurve konnte dieser Effekt wegen der Nivellierung der Werte aus 8 Versuchsergebnissen nicht so deutlich hervorgebracht werden.

Nach der Injektion stieg die Ohrtemperatur um ca. 0,1°C an, um nach 2 Stunden allmählich in eine Abfallsphase überzugehen, die zeitlich mit dem Anstieg von Haut- und Rectaltemperatur übereinstimmte. 1 1/2 Stunden vor Versuchsende stieg die Temperatur wieder an, ohne daß die Gleichgewichtswerte wieder erreicht werden konnten.

Einen relativ konstanten Wert zwischen 210 Pulsen/min. und 220 Pulsen/min. erreichte die Herzfrequenz vor der Medikation. Der plötzliche Abfall danach konnte auch wie bei den beiden anderen Temperaturbereichen beobachtet werden. Der weitere Verlauf erbrachte eine erneute Steigerung der Herzfrequenz ohne wesentliche Schwankungen bis zum Versuchsende (230 Pulse/min.).

Die Atmung zeigte zum Zeitpunkt der Injektion eine Frequenz von 162 Az./min. Im weiteren Verlauf waren bis zum Versuchsende keine größeren Schwankungen als ± 12 Az./min. um den Ausgangswert zu registrieren.

Die Mittelwertskurve der CO_2-Abgabe ließ einen nahezu konstanten Verlauf um 0,10% CO_2/kg erkennen. Lediglich 2 Stunden nach der Injektion konnte ein kurzfristiges Maximum festgestellt werden (0,105% CO_2/kg). Die Schwankungen in den Einzelversuchen waren nur unwesentlich.

Auch bei der direkten Wärmeabgabe wurden nur geringe Veränderungen im Kurvenverlauf festgestellt. Nach anfänglich

leicht erhöhten Werten sanken sie bis zum 2-Stunden-Gleichgewichtswert auf 2,9 Kcal./kg x h (34 Kcal./m^2 x h). Damit war die gesamte Wärmeabgabe gegenüber den Kälteversuchen stark, gegenüber den 25°C-Versuchen nur mäßig verringert. Nach der Amidopyrin-Injektion trat in der 1. Stunde eine Vermehrung der gesamten Wärmeabgabe mit einem maximalen Wert von 3,1 Kcal./kg x h (35,5 Kcal./m^2 x h) ein. Im weiteren Verlauf sank die Mittelwertskurve leicht ab und erreichte 2 Stunden vor Versuchsende ein Minimum bei 2,75 Kcal./kg x h (32,5 Kcal./m^2 x h), das zu Versuchsende geringfügig kompensiert wurde.

Die feuchte Wärmeabgabe zeigte hingegen größere Schwankungen im Kurvenverlauf. Nachdem sich der Gleichgewichtswert auf 0,47 Kcal./kg x h(7,5 Kcal./m^2 x h) eingependelt hatte, erzeugte Amidopyrin in den Kaninchen eine Steigerung der feuchten Wärmeabgabe in der 1. Stunde auf 0,54 Kcal/kg xh (6,2 Kcal./m^2 x h). Im weiteren Verlauf fielen die Werte bis zum Versuchsende allmählich wieder ab.

Zusammenfassend kann über die Amidopyrin-Versuche gesagt werden, daß das Antipyretikum auf die Rectaltemperatur nur in Kälte- und Wärmebelastung einen deutlichen Einfluß zeigte, bei 25°C hingegen kaum eine Reaktion festgestellt werden konnte.
Genausowenig Aussage konnte über die gesamte und feuchte Wärmeabgabe in allen 3 Temperaturbereichen gemacht werden. Bemerkenswert war jedoch der starke Abfall der Herzfrequenz post injectionem und die auffallende Erniedrigung der CO_2-Abgabe bei den 13°C Umgebungstemperaturversuchen.

3. Kombinationsversuche, Amidopyrin und Pyrogen

Amidopyrin und Pyrogen

In den folgenden 24 Versuchen wurde die antipyretische Wirkung von Amidopyrin (Pyramidon) an fiebernden Kaninchen untersucht. Die Pyrogendosis hatte die gleiche Höhe wie bei den Pyrogenversuchen (1 Gamma/kg). Das Antipyretikum wurde mit 75 mg/kg dosiert und ca. 20 min. vor der Pyrogeninjektion in die beiden Hinterläufe der Tiere injiziert. Vereinzelt zeigten einige Kaninchen leichte Krämpfe. Die Bakterientoxingabe erfolgte 20 min. nach der Amidopyringabe i.v. in die äußere Ohrvene.

a) Versuchsergebnisse bei einer Temperatur von 25°C.

Die Werte der Rectaltemperatur (Abb. 7) vor der Injektion glichen in etwa denen der anderen 25°C-Versuchsreihen. Nach Medikation von zuerst Amidopyrin und anschließend Pyrogen konnte ein prompter Abfall der Temperatur bemerkt werden, aus dem ein Minimum von 37,1°C nach einer Stunde resultierte. Man konnte den darauffolgenden Kurvenverlauf als verzögerte eingipflige Fieberreaktion betrachten, die ein verspätetes Maximum mit 38,6°C 1/2 Stunde nach der Injektion aufwies. Die Entfieberungsphase war dadurch erheblich verkürzt, so daß die Endwerte nur annähernd die Gleichgewichtswerte wieder erreichten. Der initiale Abfall der Temperatur und der anschließend eingipflige Fieberverlauf war in allen Einzelversuchen mehr oder weniger stark ausgeprägt. Ohne Antipyretikum betrug die maximale Temperatursteigerung 1,2°C.

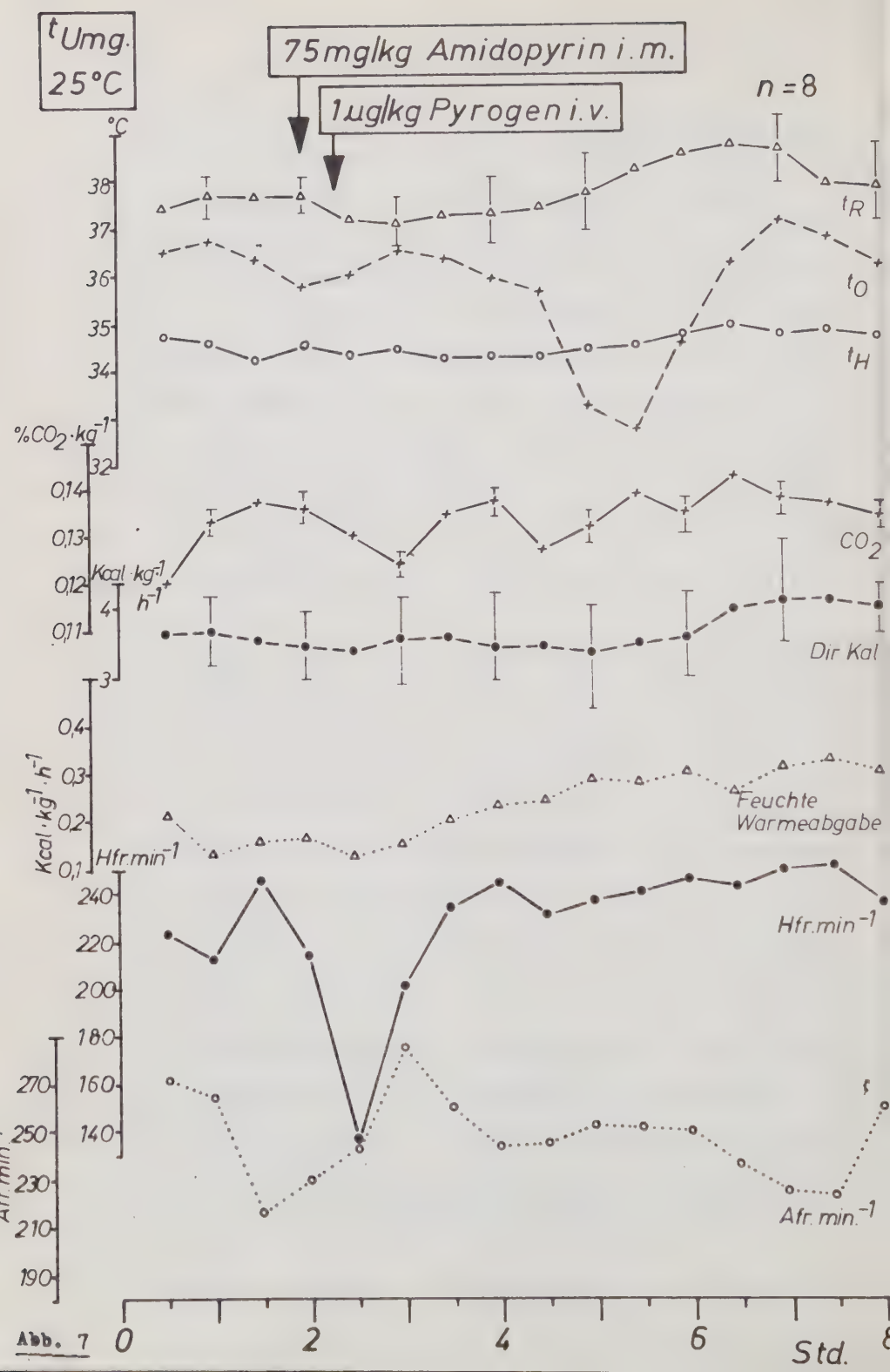
$t_{Umg.}$ 25°C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
1µg/kg Pyrogen i.v.
n = 8
°C
38
37
36
35
34
t_R
t_O
t_H
$\%CO_2 \cdot kg^{-1}$
32
0,14
0,13
0,12
0,11
$Kcal \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
4
3
CO_2
Dir Kal
$Kcal \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
0,4
0,3
0,2
0,1
Feuchte Warmeabgabe
Hfr.min^{-1}
240
220
200
180
160
140
Hfr.min^{-1}
Afr.min^{-1}
270
250
230
210
190
Afr.min^{-1}
0
2
4
6
8
Std.

Abb. 7

Amidopyrin konnte die Fieberreaktion in der Weise dämpfen, daß zwar noch eine Erhöhung um 1,0°C vom Ausgangswert eintrat, das Fieber jedoch erst verzögert entstand und einen wesentlich kürzeren Verlauf zeigte.

Die Ohrtemperatur war anfänglich erhöht, fiel dann bis zum Gleichgewichtswert auf 35,8°C wieder ab. Im Gegensatz zu den Pyrogenversuchen, bei denen die Werte nach der Medikation abfielen, stieg bei den Kombinationsversuchen die Temperatur im Mittel leicht an. Mit Beginn der Fieberphase setzte ein allmählicher Abfall der Werte ein, dem 2 1/2 Stunden später eine ausgeprägte weitere Erniedrigung bis auf 32,7°C folgte. Das Minimum der Ohrtemperatur lag etwa eine halbe bis eine Stunde vor dem Fiebermaximum. Der weitere Verlauf erbrachte eine Steigerung der Wärmeabgabe, kenntlich an der Erhöhung der Ohrtemperatur (37,1°C). Der Anstieg der Temperaturkurve setzte dabei schon eine Stunde vor dem Fiebermaximum ein. Diese hohen Temperaturwerte hielten bis zum Versuchsende an.

Einige größere Schwankungen der Herzfrequenz vor der Injektion konnten noch als unwesentlich angesehen werden, da individuell verschiedene Ergebnisse bei den einzelnen Tieren beobachtet wurden. Nach dem 2-Stunden-Gleichgewichtswert (213 Pulse/min.) trat wie bei den Amidopyrin-Versuchen ein auffallend starker Abfall der

Frequenz ein, der bei den Kombinationsversuchen besonders stark ausgeprägt war. Die Differenz betrug zum Injektionswert 78 Pulse/min. Dem deutlichen Abfall folgte ein ebenso großer Anstieg, der nach 1 1/2 Stunden abgeschlossen war. Von da an blieben die Frequenzwerte etwa gleichbleibend zwischen 230 und 250 Pulse/min. bis zum Ende der Versuchszeit.

Die Atemfrequenz wies zu Anfang der Versuche eine große Streuung auf, die sich jedoch bis zum Gleichgewicht wesentlich verringerte. 230 Az./min. betrug der Injektionswert, von dem ab in der 1. Stunde ein auffallender Anstieg der Frequenz erfolgte mit einem Maximum bei 284 Az./min. Die Kurve fiel darauf wieder ab und bildete bei einer Frequenz von 250 Az./min. ein Plateau. In der Entfieberungsphase sanken die Werte bemerkenswerter Weise bis auf 226 Az./min. ab, um dann 30 min. vor Versuchsende noch einmal leicht anzusteigen.

Der Ausgangswert vor der Amidopyrin- und Pyrogeninjektion betrug bei der gesamten Wärmeabgabe ca. 3,5 Kcal./kg x h (38,0 Kcal./m^2 x h). Es folgte ein Minimum ca. 1 Stunde vor dem Fiebermaximum. Bis zum Versuchsende stieg von da an die Wärmeabgabe und erzielte einen Endwert mit 4,0 Kcal./kg x h (44,0 Kcal./m^2 x h).

Die feuchte Wärmeabgabe brachte im Gegensatz zu den Pyrogen- und Amidopyrinversuchen einen über die gesamte Ver-

suchszeit andauernden Anstieg nach leichtem initialen Abfall hervor. Der anfängliche Gleichgewichtswert mit 0,17 Kcal./kg x h (1,9 Kcal./m^2 x h) konnte in der ersten halben Stunde nicht aufrecht erhalten werden. Nach einem geringen Abfall der Werte stieg die Kurve nahezu kontinuierlich bis zum Versuchsende an und erreichte einen Endwert von 0,3 Kcal./kg x h (3,1 Kcal./m^2 x h).

b) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 13°C

Die kalte Umgebungstemperatur beeinflußte die Rectalwerte (Abb. 8) in der Weise, daß schon vor der Injektion eine Erniedrigung der Rectaltemperatur eintrat. Der 2-Stunden-Wert lag mit 37,25°C relativ niedrig. Eine auffallende Wirkung ergab sich nach der kombinierten Amidopyrin-Pyrogen-Injektion. Die Rectalwerte fielen in der ersten Stunde um annähernd 1,35°C ab und erreichten dadurch ein Minimum mit durchschnittlich 35,8°C. Im weiteren Verlauf stiegen die Werte der Rectaltemperatur wieder an, jedoch nicht über 37°C. (Endwert 36,6°C)

Die Hauttemperatur brachte keine wesentlichen Schwankungen hervor. Nach dem Injektionswert von 25,6°C blieben die Werte vorerst konstant, gaben nach einer halben Stunde leicht nach (0,4°C) und pendelten sich dann auf dem Ausgangswert ein. Im weiteren Verlauf verringerte sich die Hauttemperatur noch einmal unwesentlich.

Im Vergleich zu den beiden anderen Umgebungstemperaturen lag die Herzfrequenz etwa gleich hoch wie bei der Kältebelastung.

Die Atemfrequenz erreichte beim 2-Stunden-Gleichgewichtswert 90 Az./min. Die auffallenste Reaktion post injectionem resultierte in einem starken Frequenzanstieg bis auf 160 Az./min. in den ersten 30 Minuten. Im weiteren Kurvenverlauf konnte eine erneute aber schwächere Zunahme der Werte beobachtet werden .Es wurde dadurch ein Maximum bei 171 Az./min. erreicht.Nach 2/3 der Versuchszeit trat eine leichte Fequenzverminderung bis auf 160 Az./min. ein. Es folgte ein erneuter kurzer Anstieg .Die Atemfrequenz fiel von da an bis zum Versuchsende auf 154 Az./min. ab.

Die CO_2 -Abgabe zeigte bei den Versuchen in der Wärme die geringsten Werte . Zu Beginn betrug sie 0,114% CO_2/kg.Nach Medikation erfolgte ein Anstieg mit einem Maximum nach 30 Minuten (0,124 % CO_2/kg).Der weitere Verlauf brachte ein Absinken auf den Ausgangswert bis etwa zur halben Versuchszeit.
In der 2. Hälfte konnte man eine erneute deutliche Verminderung der CO_2-Abgabe feststellen bis zu 0,108 % CO_2/kg 1 1/2 Stunden vor Versuchsende . Danach erfolgte noch einmal eine leichte Zunahme um 0,02% CO_2/kg.

Die gesamte Wärmeabgabe war wie die CO_2- Abgabe unter Wärmebelastung vermindert. Zum Gleichgewichtswert stiegen die Werte etwas an und erreichten hier 3,15 Kcal./kg x h (36,5 Kcal./m^2 x h). Die Kombinationsinjektion rief in den Kaninchen eine ausgeprägte vermehrte Wärmeabgabe hervor. Besonders in der ersten halben Stunde stiegen die Werte bis auf 3,5Kcal/kg x h (41,0 Kcal/m^2 x h) an.

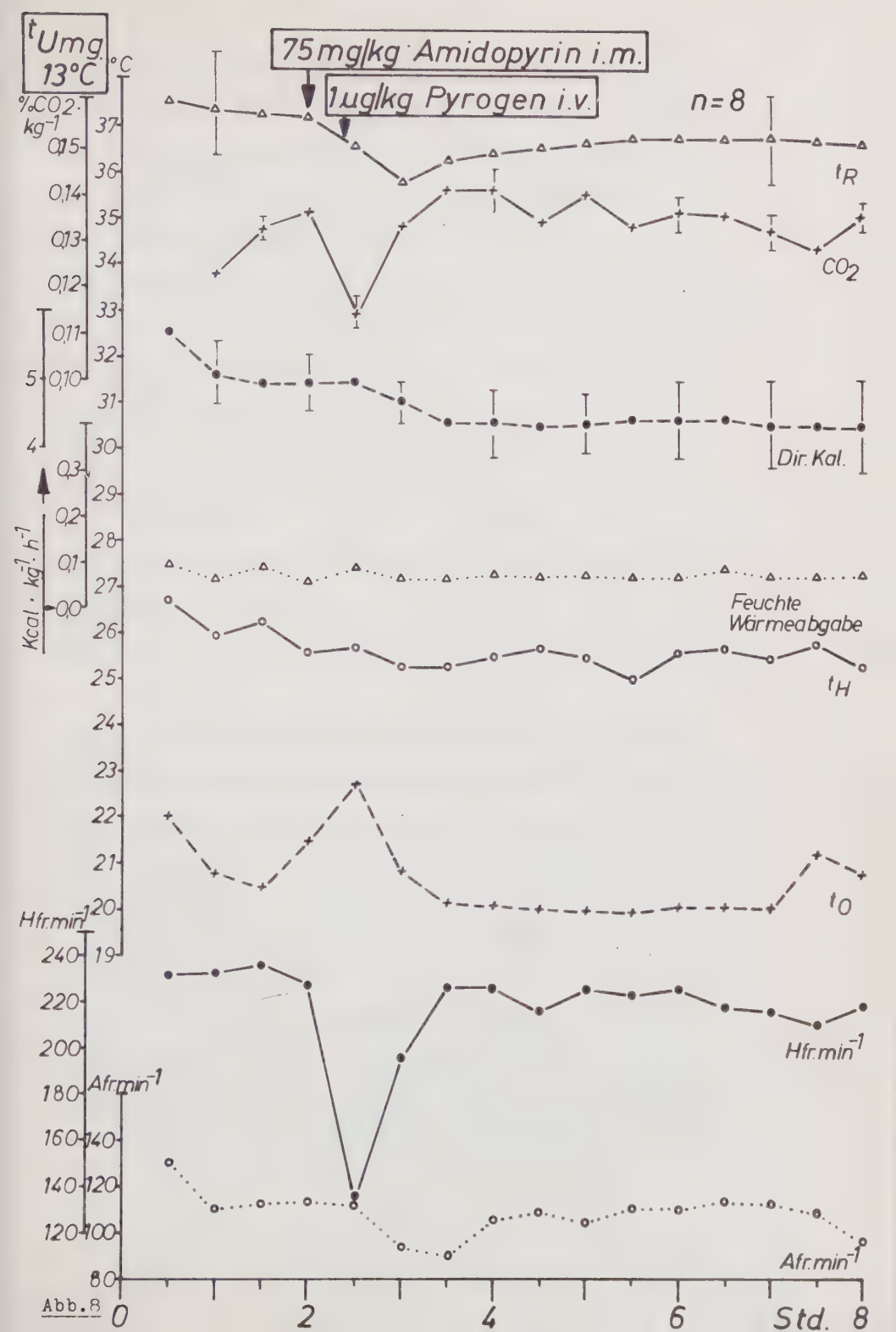
tUmg. 13°C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
1µg/kg Pyrogen i.v.
n=8
°C
%CO2 · kg⁻¹
Kcal · kg⁻¹ · h⁻¹
tR
CO2
Dir. Kal.
Feuchte Wärmeabgabe
tH
tO
Hfr.min⁻¹
Afr.min⁻¹
0
2
4
6
Std. 8

Abb. 8

gewicht einpendeln. Nach Medikation blieb zunächst die Kurve horizontal, um nach einer Stunde mit 90 Az./min. ein Minimum zu erreichen. Im weiteren Verlauf stiegen die Frequenzwerte wieder auf die alte Höhe an und bewegten sich bis zum Versuchsende zwischen 104-114 Az./min.

Der 2-Stunden-Wert der CO_2-Abgabe stieg entsprechend der kalten Umgebung relativ hoch an (0,136% CO_2/kg). Nach der Injektion konnte eine starke Verminderung der CO_2-Abgabe bemerkt werden. Sie resultierte in einem Minimum von 0,114% CO_2/kg. Dieser Einschnitt war in allen Einzelversuchen deutlich ausgeprägt. Der weitere Kurvenverlauf brachte eine Zunahme der CO_2-Abgabe um ca. 20% auf 0,141% CO_2/kg. Von da an schwankten die Werte um 0,137% CO_2/kg. Nach der Hälfte der Versuchszeit setzte ein allmählicher Abfall der CO_2-Produktion bis auf 0,128% CO_2/kg eine halbe Stunde vor Versuchsende ein.

Wie auch bei den beiden anderen 13°C Versuchsreihen war die gesamte Wärmeabgabe zu Beginn der Versuche stark vermehrt, 5,7 Kcal./kg x h (60,5 Kcal./m^2 x h). Innerhalb der ersten halben Stunde konnte man eine deutliche Verminderung bemerken. Beim Gleichgewichtswert hatte sie entsprechend der Umgebungstemperatur Normalwerte mit 4,88 Kcal./kg x h (54,5 Kcal./m^2 x h) erreicht. In der ersten halben Stunde nach Medikation wurde keine Veränderung festgestellt. Anschließend trat eine auffallende Verminderung der direkten Wärmeabgabe ein. Das Minimum betrug 4,3 Kcal./kg x h(48,5 Kcal./m^2 x h) und lag

zeitlich 2 1/2 Stunden nach der Injektion. Der Kurvenverlauf wies während der weiteren Versuchszeit keine Veränderungen mehr auf. Bei drei Einzelversuchen ergab sich nach der kombinierten Injektion in der ersten halben Stunde eine auffallende, zeitlich begrenzte, Vermehrung der gesamten Wärmeabgabe, was auf vereinzelte Krämpfe zurückzuführen war.

Die feuchte Wärmeabgabe zeigte nur wenige Veränderungen im Kurvenverlauf. Sie lag im Gegensatz zu den 25°C-Ergebnissen und den Ergebnissen in Wärme extrem niedrig. Vom Gleichgewichtswert aus mit 0,06 Kcal./kg x h (0,65 Kcal./m^2 x h) blieben die Werte nahezu konstant bei ca. 0,08 Kcal./kg x h (0,9 Kcal./m^2 x h) bis zum Versuchsende.

c) Ergebnisse bei einer Umgebungstemperatur von 29°C

Abb. 9 verdeutlicht graphisch die Mittelwerte der Amidopyrin-Pyrogen-Kombinationsversuche bei Wärmebelastung.

Die wärmere Umgebungstemperatur löste bei den Kaninchen einen hohen Gleichgewichtswert bei der Rectaltemperatur aus (39,9°C). Die erste Reaktion auf die Injektion war eine Verminderung der Werte um 0,2°C in der ersten halben Stunde. Anschließend zeigten die Tiere eine minimale Reaktion, in dem sie wieder auf 39,9°C anstiegen. Im weiteren Kurvenverlauf verringerten sich die Werte erneut. Eine zweite Reaktionmaximum wurde schwach nach 2 Stunden angedeutet.

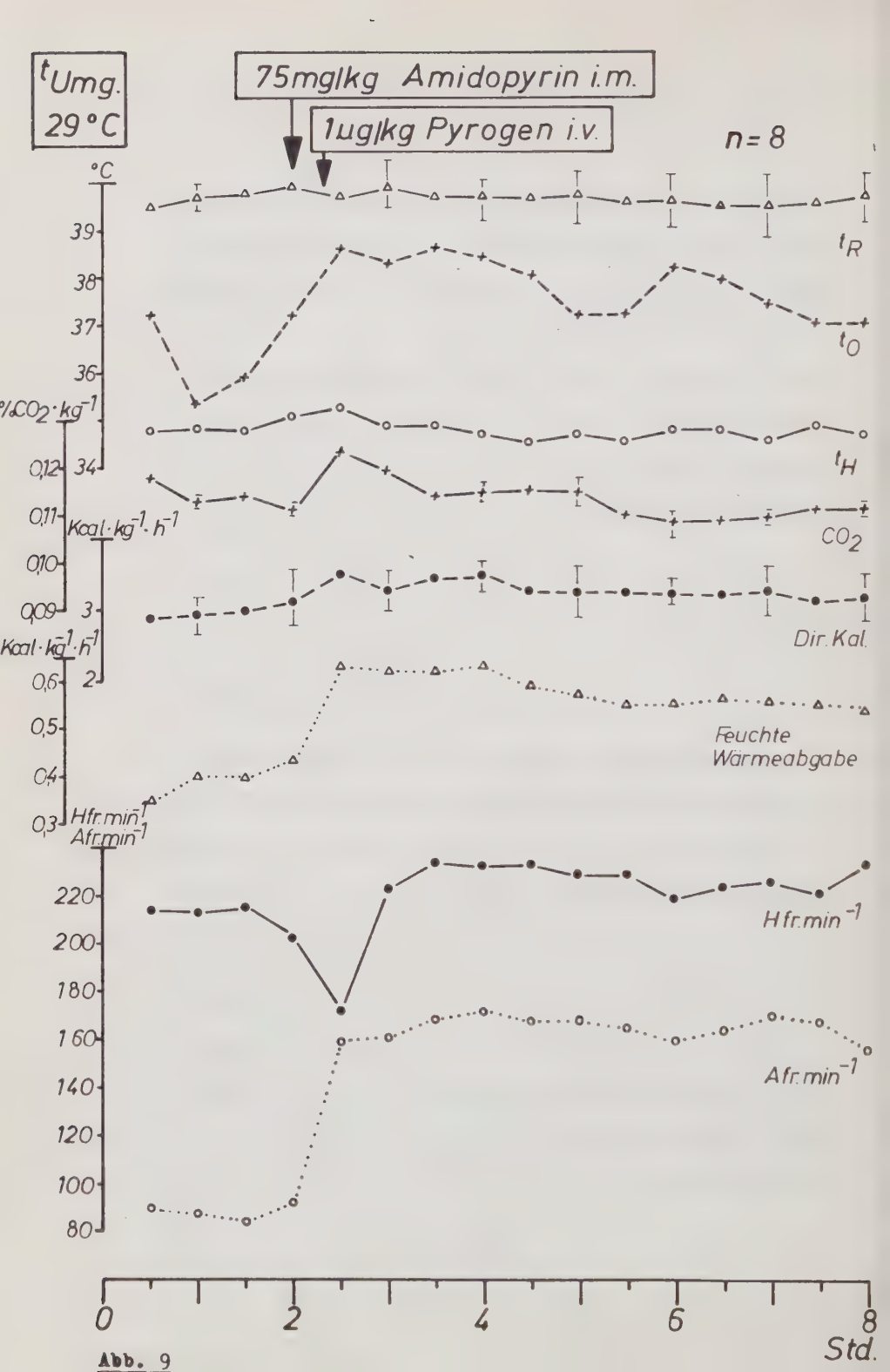
$t_{Umg.}$ 29 °C
75mg/kg Amidopyrin i.m.
1ug/kg Pyrogen i.v.
n = 8
°C
39
38
37
36
t_R
t_O
t_H
$\%CO_2 \cdot kg^{-1}$
0,12
0,11
0,10
0,09
34
$Kcal \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
3
CO_2
Dir. Kal.
$Kcal \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$
0,6
0,5
0,4
0,3
2
Feuchte Wärmeabgabe
$Hfr.min^{-1}$
$Afr.min^{-1}$
220
200
180
160
140
120
100
80
$Hfr.min^{-1}$
$Afr.min^{-1}$
0
2
4
6
8
Std.

Abb. 9

Diesen minimalen Temperaturabstieg als Fieberreaktion zu deuten kann nicht als gesichert angesehen werden, da in der Hälfte der Einzelversuche überhaupt keine Fieberreaktion eintrat. Bei der anderen Hälfte konnte man einen deutlichen 2-phasigen Fieberverlauf mit einer maximalen Fiebererhöhung von durchschnittlich 0,5°C. Die Durchschnittswerte ergaben jedoch eine eindeutige Unterdrückung des Pyrogenfiebers durch Amidopyrin bei Wärmebelastung.

Die Hauttemperatur wies einen anfänglich gleichmäßigen Verlauf bei 34,8°C auf. Nach der Injektion erfolgte eine Mehrdurchblutung der Haut, so daß die Temperatur um 0,5°C auf 35,3°C anstieg und somit nach 30 Minuten ein Maximum erreichte. Ein geringer, aber konstanter Abfall der Kurve konnte bis 2 1/2 Stunden post injectionem beobachtet werden und bildete einen Tiefpunkt bei 34,3°C. Der weitere Verlauf brachte mit einigen Schwankungen eine Annäherung der Hauttemperatur an ihre Ausgangswerte.

Die Herzfrequenz betrug vor der Injektion durchschnittlich 215 Pulse/min. Kurz vor dem 2-Stunden-Gleichgewichtswert konnte man eine deutliche Verminderung der Frequenz registrieren, die nach der kombinierten Amidopyrin-Pyrogengabe wie auch bei den beiden anderen Temperaturbereichen einen bemerkenswerten Abfall der Werte erreichte. Das Minimum betrug 170 Pulse/min. Gegenüber den Versuchen in der Kältebelastung konnte ein Frequenzabfall von "nur" 45 Pulse/min. zu ca. 100 Pulse/min. beobachtet werden.

Dieser Einschnitt war in allen Versuchen mehr oder weniger stark ausgebildet. Nach dem Minimum in der ersten halben Stunde erhöhte sich die Frequenz auf 233 Pulse/min. und bildete hier ein Plateau, das ca. 2 Stunden bestehen blieb. Zu Versuchsende hin verringerten sich die Werte um etwa 10 Pulse/min. Im Vergleich zu den beiden anderen Umgebungstemperaturen lag die Herzfrequenz etwa gleich hoch wie bei der Kältebelastung.

Die Atemfrequenz erreichte beim 2-Stunden-Gleichgewichtswert 90 Az./min. Die auffallenste Reaktion post injectionem resultierte in einem starken Frequenzanstieg bis auf 160 Az./min. in den ersten 30 Minuten. Im weiteren Kurvenverlauf konnte eine erneute aber schwächere Zunahme der Werte beobachtet werden. Es wurde dadurch ein Maximum bei 171 Az./min. erreicht. Nach 2/3 der Versuchszeit trat eine leichte Frequenzverminderung bis auf 160 Az./min. ein. Es folgte ein erneuter kurzer Anstieg. Die Atemfrequenz fiel von da an bis zum Versuchsende auf 154 Az./min. ab.

Die CO_2-Abgabe zeigte bei den Versuchen in Wärme die geringsten Werte. Zu Beginn betrug sie 0,114% CO_2/kg. Nach Medikation erfolgte ein Anstieg mit einem Maximum nach 30 Minuten (0,124% CO_2/kg). Der weitere Verlauf brachte ein Absinken auf den Ausgangswert bis etwa zur halben Versuchszeit. In der zweiten Hälfte konnte man

eine erneute deutliche Verminderung der CO_2-Abgabe feststellen bis zu 0,108% CO_2/kg 1 1/2 Stunden vor Versuchsende. Danach erfolgte noch einmal eine leichte Zunahme um 0,02% CO_2/kg.

Die gesamte Wärmeabgabe war wie die CO_2-Abgabe unter Wärmebelastung vermindert. Zum Gleichgewichtswert stiegen die Werte etwas an und erreichten hier 3,15 Kcal./kg xh (36,5 Kcal./m^2 x h). Die Kombinationsinjektion rief in den Kaninchen eine ausgeprägte vermehrte Wärmeabgabe hervor. Besonders in der ersten halben Stunde stiegen die Werte bis auf 3,5 Kcal./kg x h (41,0 Kcal./m^2 x h) an. Zwei Stunden post injectionem setzte eine allmähliche Verminderung der direkten Wärmeabgabe ein - leicht unterbrochen von einer Plateaubildung.

Zu Beginn lag die feuchte Wärmeabgabe relativ niedrig bei 0,4 Kcal./kg x h (4,8 Kcal./m^2 x h). Die Injektion erzeugte in den Tieren eine spontane Vermehrung, so daß die Werte bis auf 0,63 Kcal./kg x h (7,4 Kcal./m^2 x h) 30 Minuten nach Medikamentengabe anstiegen. Der weitere Verlauf der Kurve glich in etwa der der gesamten Wärmeabgabe. Gegenüber den Amidopyrin-Versuchen war die feuchte Wärmeabgabe vermehrt.

Zusammenfassend kann über die Pyrogen-Amidopyrin-Kombinations-Versuche gesagt werden, daß das Antipyretikum die Fieberreaktion bei 25°C deutlich verzögerte und abschwächte. Unter Wärmebelastung war die Gegenwirkung

so stark , daß nur in wenigen Einzelversuchen ein geringes Pyrogenfieber festgestellt werden konnte. Die Kälteversuche brachten sogar eine Hypothermie der Kaninchen. Der starke Abfall der Herzfrequenz zeigte sich zwar schon deutlich bei den Amidopyrin-Versuchen, die Kombinationsversuche riefen jedoch eine noch größere Verminderung der Frequenzwerte hervor. Bei der gesamten Wärmeabgabe konnte in Kälte eine deutliche Verringerung festgestellt werden, ein Anstieg erfolgte jedoch post injectionem bei den 25°C-Versuchen und den Wärmeversuchen.

III. DISKUSSION

Nach der quantitativen Auswertung und Beschreibung der Ergebnisse soll jetzt versucht werden, die Werte der einzelnen Meßgrößen in einem kritischen Zusammenhang zu sehen. Besonders interessiert dabei die Auswirkung der beiden Pharmaka auf den tierischen Organismus unter Kälte- und Wärmebelastung. Eine weitere Frage ist der Angriffspunkt und die Wirkungsweise, - ob mehr zentral oder peripher - von Pyrogen und Amidopyrin und ihre gegenseitige Beeinflussung bei drei Temperaturbereichen. Im Gegensatz zu vorherigen Arbeiten konnte neben Rectal-, Ohr- und Hauttemperatur Atem- und Herzfrequenz zusätzlich die CO_2-Abgabe und die gesamte und feuchte Wärmeabgabe diskutiert werden.

Vor dem eigentlichen Deutungsversuch sollten noch einige kurze Angaben über die physiologische Kälte- und Wärmeregulierung gemacht werden. Die Ergebnisse 2 Stunden nach Versuchsbeginn können in etwa als Gleichgewichtswerte angesehen werden. Dabei zeigte sich, daß die Tiere versuchten, in der Kälte möglichst ihre Wärmeabgabe einzuschränken. Dafür spricht die Minderdurchblutung der Haut und besonders der Ohren. Es fand eine Verminderung der Ohrtemperatur teilweise bis unter $20^{\circ}C$ statt. Die Isolierschicht der Körperschale verstärkte sich auf diese Weise. Jüngere und leichtere Tiere, die noch kein so stark ausgeprägtes

subcutanes Fettpolster besaßen, konnten ihre Kerntemperatur (Rectaltemperatur) weniger gut konstant halten. Trotz der starken physikalischen Gegenregulatur der Tiere trat im Vergleich zu den Versuchen bei 25°C eine vermehrte gesamte Wärmeabgabe von etwa 50 % ein. Dieser Effekt wurde durch eine Erhöhung des Stoffwechsels - man kann aus der CO_2-Abgabe auf die Größe des Stoffwechsels und der Oxidationsvorgänge schließen - und der vermehrten Herztätigkeit kompensiert.

ASCHOFF (1960) sieht in dem endokrinen System einen zusätzlichen Einfluß auf den Stoffwechsel bei Kältereizen. Das Nebennierenmark reagiert mit einer sofortigen Adrenalinausschüttung auf jede Form von Stress. Epinephrektonierte Mäuse und Ratten zeigten eine verminderte Resistenz gegenüber Kälteeinfluß. Als besonders bedeutungsvoll werden die Funktionszusammenhänge der Nebenniere und der Schilddrüse gesehen. Schon geringe Kältebelastungen steigern die Abgabe des thyreotropen Hormons aus den Follikeln, sodaß nach 30 Minuten ein erhöhter Thyroxin-Blutspiegel festgestellt werden konnte. Beide Drüsen unterliegen einer Überwachung der Hypophyse. Ihr Einfluß auf die Temperaturregulation ist demnach beachtend groß, sodaß ihre Entfernung eine wesentliche Einschränkung des Stoffwechsels und somit der Temperaturregulation mit sich bringen würde.

Ob und in welcher Größe ein Kältezittern der Tiere eintrat und damit eine erhöhte Wärmebildung in der Muskulatur bewirkte, konnte bei dieser Versuchsanordnung leider nicht beobachtet werden, da die Kaninchen sich, von außen nicht sichtbar, in der Kalorimeter-Kammer befanden.
Trotz der vielseitigen physikalischen und chemischen Gegenregulationen der Tiere sowohl in Kälte wie auch in Wärme konnte die Kerntemperatur nicht konstant gehalten werden. Zur 25°C-Umgebungstemperatur gesehen war sie in der Kälte um ca. 0,5°C im Mittel vermindert und um ca. 1,2°C durchschnittlich unter Wärmebelastung vermehrt.

Bei den anderen Grenzbedingungen, den Wärmeversuchen, bemühten sich die Tiere, möglichst viel Wärme abzugeben, und dabei ihre eigene Wärmeproduktion einzuschränken. Es trat trotzdem eine Erwärmung der Kaninchen ein, was an der erhöhten Rectaltemperatur deutlich zu erkennen war. (s.o.) Die Ohr- und Hautdurchblutung wurde maximal gesteigert, um auf diesem Wege vermehrt Kalorien durch Strahlung und Konvektion abzugeben. In zwei vorhergegangenen Arbeiten (SCHWARZMANN 1961 und BRONSTERT 1962) wurde immer wieder auf die Bedeutung des Temperaturregelmechanismus der Ohren bei Kaninchen hingewiesen. In einigen Einzelversuchen erreichte die Ohrtemperatur fast die Werte der Rectaltemperatur. Entsprechend hoch lagen zu dem die Hauttemperaturwerte.

Dieses Phänomen deutet auf eine maximale Verringerung der Körperschalendicke hin.

Mit dem Temperaturbereich von 29°C hatten wir einen Grenzwert erreicht. Bei 2 Versuchen von 35°C Umgebungstemperatur wurde beobachtet, daß die Kaninchen jegliche Gegenregulation gegen die warme Umgebung aufgegeben hatten. Vom Versuchsbeginn stiegen die Rectal-, Haut- und Ohrtemperaturen konstant gleichmäßig an. Nach ca. 2-3 Stunden traten irreversible Körperschäden auf. Die Versuche verliefen alle letal. Desgleichen ereignete sich bei einer Umgebungstemperatur von 31,5°C. Warum die Tiere an Überwärmung starben und in wie weit die Gegenregulation versagt hatte, kann vielleicht in der Weise erklärt werden, daß zwar die Tiere zu Anfang versuchten gegen die Überwärmung anzuarbeiten - erhöhte Atemtätigkeit, stärkere Hautdurchblutung zur vermehrten Wärmeabgabe -, die Wärmeregulation bei dieser Tiergattung jedoch nicht so optimal entwickelt ist wie bei Tropentieren. Die Rectaltemperatur ging z.T. bis über 44,0°C, zu dem traten hohe Herzfrequenzen und Rhytmusstörungen auf, die wahrscheinlich zum Exitus führten. Wegen des Letalfaktors wurde auf eine weitere Versuchsreihe verzichtet. Wahrscheinlich spielten auch die ungünstigen psychischen Bedingungen eine Rolle, da in der Literatur Kaninchen immer wieder als besonders sensibel gegenüber Stress-Situationen beschrieben worden sind (EICHENBERGER 1966).

Die Herztätigkeit und die Atmung waren in der Wärme etwas vermindert. Dazu kommt noch die extrem niedrige CO_2-Abgabe. Alle drei Ergebnisse lassen auf einen erniedrigten Stoffwechsel schließen. Eine zusätzliche Wärmeabgabe in Form eines vermehrten Speichelflusses wurde vermutet, da die feuchte Wärmeabgabe deutlich erhöht war und die Kaninchen nur eine minimale Schweißsekretion besitzen. Aufgrund des geringeren Stoffwechsels in der Muskulatur und der verminderten Atemfrequenz schien auch die gesamte Wärmeabgabe gegenüber den Indifferenztemperaturen etwas verringert.

Pyrogen

Bei den Versuchen von 25°C wurde durch die pyrogene Komponente des komplexen Lipopolisaccharids aus Salmonella abortus equi ein biphasisches Fieber hervorgerufen, das eine maximale Erhöhung von 1,2°C erreichte. Der Kurvenverlauf und die zeitliche Lage der beiden Gipfel stimmte mit Ergebnissen aus der Literatur in etwa überein (HAAN 1960, HAAN u.ALBERS 1963, EICHENBERGER 1966, SCHWARZMANN 1961). Über Temperaturkurven von Kaninchen in Wärme und Kälte waren keine Angaben zu finden. Die Pyrogen-Rectal-Kurve bei 29°C wies einen 2-gipfligen Verlauf auf. Die Maxima lagen zeitlich eine halbe Stunde vor den Werten bei 25°C. Entsprechend der R-G-T-Regel laufen alle Stoffwechselreaktionen bei gesteigerter Temperatur schneller und verstärkt ab. Auf diese Weise

wurde die Abgabe des endogenen Pyrogens aus Granulozyten beschleunigt, und es trat eine schnellere Fieberwirkung auf.

Ähnlich konnte man die verzögerte Fieberreaktion bei den 13°C- Versuchen werten. In wie weit jedoch eine Erniedrigung der Rectaltemperatur durch fiebererzeugende Substanzen zu erklären ist,ist schwer zu sagen. Da nach CANNON (1928) die physiologische Kältegegenregulation mit einer vermehrten Adrenalinausschüttung und einer Stimulierung des adrenergen Systems im Zusammenhang steht und wir eine Verminderung der Rectaltemperatur nach Pyrogen-Injektion beobachten konnten, müßte dieses Ergebnis als eine antiadrenerge Reaktion angesehen werden, da wir anfänglich auch eine Verminderung der CO_2- Abgabe(des Stoffwechsels) beobachten konnten.

Während der Angriffspunkt der Fieberstoffe vorwiegend als zentral gesehen wird - es wurden Injektionen von Endotoxin direkt in das Ventrikel-und Zysternensystem gegeben und dadurch die Latenszeit auf weniger als 3 Minuten verringert, auch die Dosis betrug nur $\frac{1}{4000}$- bis $\frac{1}{1000}$- der iv-Dosis (Zitat nach EICHENBERGER 1966)- kann nach Halsmarkdurchtrennung noch eine Fieberwirkung hervorgerufen werden,was darauf hinweist, daß eine Thermoregulation auch ohne intakte hypothalamische Zentren möglich sein kann. In wie weit dabei die Tätigkeit der Nebenniere und der Schilddrüse eine Rolle spielt, ist noch nicht genau geklärt.

Der etwa gleichsinnige Verlauf der Hauttemperatur mit einer zeitlichen Verzögerung von einer halben Stunde zur Rectaltemperatur war besonders deutlich bei den Kälteversuchen ausgeprägt. Ein synergistisches Verhalten dazu konnte bei der CO_2-Abgabe und damit bei der Stoffwechsellage beobachtet werden. Der gesamte Energieumsatz war bei den Kälteversuchen erhöht. Innerhalb des Versuchverlaufs trat jedoch eine deutliche Verminderung der CO_2-Abgabe ein, was auf eine erniedrigte Stoffwechselleistung und damit Wärmeproduktion schließen ließ.

In wie weit die Pyrogen-Injektion eine lähmende Wirkung auf die Wärmebildung ausübte, ist fraglich. Der sedative Effekt des Pyrogens auf Hunde unter Kältebelastung ist von HAAN u.ALBERS (1963) beschrieben worden. Sie erhielten jedoch eine geringe Fieberreaktion in Kälte. Ob und wie weit die Dosisgröße eine Rolle gespielt hat, kann nicht gesagt werden, da gleichbleibend 1 Gamma/kg appliziert wurde..Frühere Arbeiten zeigten jedoch, daß auch noch geringere Pyrogenmengen eine Fieberwirkung hervorrufen konnten (BRONSTERT 1962).
Eine weitere Möglichkeit der Deutung besteht darin, daß die Gegenregulation - verminderte Wärmeabgabe, vermehrte Wärmeproduktion - nicht sofort nach der Injektion eingetreten war. Der Kurvenverlauf der gesamten Wärmeabgabe zeigt deutlich, daß nach der Medikation noch eine Stunde lang vermehrt Kalorien abgegeben wurden, und es erst dann zu einem Abfall der direkten Wärmeabgabe kam.

Der Kurvenverlauf zu Versuchsende deutete einen Anstieg der Werte an. Dieser Effekt verringerte die Fieberreaktion in der Weise, daß die erhöhte Wärmebildung (CO_2-Anstieg) durch eine vermehrte Wärmeabgabe kompensiert wurde.

Die Herztätigkeit nach der Pyrogeninjektion vergrößerte sich um etwa 12%. Der Grund für diese Mehrarbeit lag wahrscheinlich in der gegenseitigen Beeinflussung vom Thermoregulationszentrum im Hypothalamus und Kreislaufzentrum im Hirnstamm über die formatio reticularis. Der Kältereiz hatte schon vor der Medikation eine vermehrte Herzarbeit hervorgerufen. Durch die funktionelle Verknüpfung der Schaltneurone wird auch eine Verbindung zum Kreislaufsystem gegeben (ASCHOFF 1960 und HENSEL 1967), was besonders bei der Minderdurchblutung und der Regeltätigkeit der Ohren zu sehen war.

Die Wärmeabgabe wurde durch eine Verringerung der Ohrdurchblutung etwas gedrosselt.

Die Atemfrequenz war nach Medikation leicht gesteigert. Ein besonderer Einfluß auf die anderen Meßgrößen wurde jedoch nicht beobachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der sedierende Effekt des Pyrogens, die wahrscheinlich eingeschränkte Muskeltätigkeit, die verminderte Wärmebildung und die kalte Umgebungstemperatur einen initialen Abfall post injectionem aller drei Temperaturwerte und eine schwache

verspätete Fieberreaktion bewirkten. Neben der sedierenden sollte vielleicht auch eine antiadrenerge Wirkung der pyrogenen Komponente der Bakterientoxine in Betracht gezogen werden.

Die Pyrogenversuche bei 25°C-Umgebungstemperatur erreichten bei der Rectal-, Haut- und Ohrtemperatur und der Herz- und Atemfrequenz in etwa den gleichen Verlauf wie in vorhergegangenen Arbeiten von BRONSTERT (1962) und SCHWARZMANN (1961). Lediglich bei der maximalen Temperaturerhöhung erzielten wir etwas niedrigere Werte. Deutlich ausgeprägt war der gegensinnige Verlauf der Ohrtemperatur zur Rectaltemperatur. In der Fieberanstiegsphase sanken die Ohrwerte spontan ab. Die Entfieberung der Tiere erfolgte wesentlich durch eine vermehrte Wärmeabgabe durch die Ohren, die zu Versuchsende die höchste Hautdurchblutung aufwiesen. Dieser Regelmechanismus ist speziell bei Kaninchen auch von anderen Autoren beobachtet worden (BRONSTERT 1962 und SCHWARZMANN 1961).

Die maximalen Werte der Wärmeproduktion - es wird von der CO_2-Abgabe auf den Umsatz geschlossen - lag jedoch eine Stunde vor dem Fiebermaximum. Die gleiche Tendenz zeigte auch die Herzfrequenz. Beide Meßgrößen verringerten sich schon vor dem 2. Fiebergipfel. Erst in der Entfieberungsphase setzte ein stärkerer Abfall ein. Dieses synergistische Verhalten von Umsatzsteigerung und vermehrter Herzarbeit und das antagonistische Verhalten der Atemfrequenz, wobei die feuchte Wärmeabgabe eine spontane Verringerung

nach der Injektion und einen ähnlichen Verlauf wie die Atemfrequenz zeigte, stimmen mit der Theorie von LIEBERMEISTER (1875) überein; Zitat: "Fieber nennen wir einen Complex von Symptomen, welchem eine durch abnorme Steigerung des Stoffumsatzes bewirkte Steigerung der Körpertemperatur zugrunde liegt." Durch die verminderte Atemfrequenz wurde versucht, die Wärmeabgabe einzuschränken.

Besonders deutlich konnte der Fieberverlauf bei der gesamten Wärmeabgabe verfolgt werden. Die äußeren Zeichen in der Vorfieberphase sind

1. ein subjektives Kältegefühl und der daraus resultierende gesteigerte Muskeltonus, der teilweise sogar in einen Schüttelfrost übergehen kann,
2. die Verringerung der Hautdurchblutung mit Piloerektion.

Alle diese Erscheinungen zielen darauf hin, die Wärmeabgabe zu verringern und die Wärmeproduktion zu steigern. Die verminderte Wärmeabgabe kann direkt aus dem Kurvenverlauf der gesamten Wärmeabgabe eine Stunde post injectionem abgelesen werden. Die verminderte Hautdurchblutung und besonders der stärkere Abfall der Ohrwerte bewirken eine Einschränkung der Oberflächenabgabe. Dem gegenüber ist die Wärmeproduktion gesteigert, was durch die vermehrte CO_2-Abgabe und die Herzfrequenz verdeutlicht wurde. Das Minimum der gesamten Wärmeabgabe lag zeitlich etwa 30 Minuten vor dem Fiebermaximum.

Nach LIEBERMEISTER'S (1875) Ansicht, stellt die Fieberreaktion eine Sollwertverstellung auf ein höheres Niveau dar.

Alle von uns untersuchten Meßgrößen bewirken in ihren Veränderungen nach Pyrogen-Injektionen eine Verstellung des Temperaturniveaus um 1,2°C nach oben. In der Entfieberungsphase konnte durch den enormen Anstieg der gesamten Wärmeabgabe die Sollwertverstellung wieder rückgängig gemacht werden.

Da die Stoffwechselvorgänge in der Wärme (29°C) schneller ablaufen, lag der Fieberverlauf zeitlich etwas früher als bei den 25°C-Versuchen. Schon vor der Injektion waren die Tiere bestrebt, viel Wärme abzugeben, und dadurch wurde die Thermoregulation durch die Ohren etwas eingeschränkt. Auffallend war die starke Stoffwechselsteigerung kurz nach der Injektion, die in etwa dem 1. CO_2-Gipfel bei 25°C entsprach und damit das erste Fiebermaximum bewirkte. Ein nochmaliges Ansteigen des Stoffwechsels wie bei den Pyrogen-25°C-Versuchen zur Bildung des 2. Fiebergipfels war bei den Wärmeversuchen vollständig unterdrückt. Zu dem nahm die Herzarbeit um ca. 15% zu.
Der anfänglich starke Anstieg der Hautdurchblutung kann als eine Gegenregulation gegenüber dem Ohrtemperaturabfall gesehen werden. In der Vorfieberphase war der gleiche Regelmechanismus von vermehrter Wärmeproduktion zu verminderter Wärmeabgabe (Drosselung der Ohrdurchblutung) wie bei den 25°C-Versuchen zu verzeichnen. Um jedoch keine zu große Überhitzung zu erlangen, setzte eine vermehrte direkte Wärmeabgabe schon vor den Fiebermaxima ein. Auch aus dem Kurvenverlauf der Ohrtemperatur war ersichtlich, daß die Ent-

fieberung in Form einer Mehrdurchblutung wesentlich früher eintrat als bei 25°C. Das synergistische Verhalten von starker und vorzeitiger Wärmeabgabe, die auffallend hohe Ohrdurchblutung und der eingeschränkte Stoffwechsel (Unterdrückung des 2. CO_2-Gipfels) deuten auf eine ausgeprägte Fiebergegenregulation unter Wärmestress hin. Der Abfall der Rectal-Entfieberungskurve in der Wärme war wesentlich länger und flacher, da die Tiere gegenüber einer höheren Umgebungstemperatur zusätzlich Kalorien abgeben mußten. Zudem hatten die Tiere entsprechend dem starken Anstieg der feuchten Wärmeabgabe, in der Entfieberungsphase einen hohen Speichelfluß erreicht.
Diese Ergebnisse zeigen, daß auch bei warmer Umgebung eine Sollwertverstellung eintrat. Die Tiere waren jedoch bestrebt, eine zusätzliche Wärmeproduktion, die bei jeder Fieberreaktion gegeben ist, möglichst stark und frühzeitig einzuschränken.

Amidopyrin

Die Amidopyrinversuche haben in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur unterschiedliche Ergebnisse gebracht. In Kälte war nach der Injektion ein Abfall der Rectaltemperatur, bei 25°C keine Wirkung des Antipyretikums und bei 29°C eine leichte Senkung mit nachfolgendem kontinuierlichen Anstieg der Rectaltemperaturkurve zu beobachten.
Auf welchem Wege erreichte der Organismus dieses Ziel?

Bei den 13°C-Versuchen kann man in den entscheidenden ersten 60 min. hauptsächlich die Drosselung des Stoffwechsels und eine relative Vermehrung der Wärmeabgabe - absolut gesehen bestand eine Einschränkung - für den Abfall der Kerntemperatur verantwortlich machen. Bei 25°C-Umgebungstemperatur bestand ein ausgewogenes Verhältnis zwischen beiden Parametern: leichte Minderung des Stoffwechsels und leichte Einschränkung der Wärmeabgabe, so daß die Veränderungen bei Rectal-, Haut- und Ohrtemperatur nur unwesentlich waren. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit GOETTE (1961), der die Wirkung von Amidopyrin an fiebernden und nichtfiebernden Hunden vorgenommen hat. In der Wärme (29°C) trat zunächst eine leichte Erhöhung der Wärmeabgabe bei etwa stationärer Stoffwechsellage ein. Im späteren Verlauf folgte eher ein Abfall der Wärmeabgabe und ein gering angedeuteter Anstieg der Wärmebildung.

Insgesamt arbeitete das Tier unter Amidopyrin in der Kälte in erster Linie über den Stoffwechsel und bei den warmen Temperaturen im geringen Ausmaß mit beiden Parametern, wobei die Schwankungen der Stoffwechsellage bei 25°C stärker ausgeprägt waren als bei 29°C.

Über die Meßgrößen im einzelnen ist folgendes zu erkennen: Die Änderungen der Wärmeabgabe wurden in der Kälte über die Ohrtemperatur geregelt, wobei die Ausschläge zur Wärme hin geringer wurden.

Die Atmung spielte in der Wärme bei 25°C offenbar die

größte Rolle, während in der Kälte und bei 29°C nur geringe Frequenzschwankungen beobachtet wurden. Der starke Abfall der Herzfrequenz post injectionem und der darauffolgende überschießende Anstieg waren bei 13°C Umgebungstemperatur am stärksten, bei den beiden anderen Temperaturbereichen geringer ausgeprägt. Die feuchte Wärmeabgabe zeigte in Kälte keine Änderungen des bestehenden Niveaus, bei 25°C einen leichten Abfall und in 29°C-Umgebungstemperatur einen entsprechenden Anstieg.

Wie kann man dieses unterschiedliche Verhalten erklären? Über die Wirkungsweise von Amidopyrin gibt es folgende Vorstellungen:

I. Verstellung des zentralen Sollwertes auf einen tieferen Wert. (GOETTE 1961) (MEYER u. GOTTLIEB 1925)

II. Eine sedierende, zentrale Wirkung (MAYER u.GOTTLIEB 1925; EICHHOLZ 1951; BAN 1963)

III. Eine erregende, zentrale und periphere Wirkung (GOETTE 1961; JURNA 1963; KUZINA 1963)

IV. Eine stoffwechselherabsetzende Wirkung (EULER 1963; MØLLER 1956; LUŠTINECK 1962)

V. Eine spasmolytische Eigenschaft (HAUSCHILD 1960; GOODMAN u. GILMAN 1970)

I. Gegen eine Verstellung des Sollwertes nach unten spricht die Tatsache, daß bei 25°C keine Veränderungen der Rectaltemperatur nach unten zu erkennen war, und auch bei 29°C wurde nur eine geringe ca. 90 min. anhaltende Verminderung

der Werte festgestellt.

II. Über eine zentrale sedative Wirkung läßt sich auf Grund dieser Versuche keine Aussage machen. Eine als Folge einer zentralen Sedation zu erwartende Stoffwechselsenkung wäre in allen Temperaturbereichen zu erwarten gewesen. Tatsächlich konnte nur bei 13°C eine Verminderung der Stoffwechsellage beobachtet werden.

III. Für eine erregende Qualität des Antipyretikums gaben unsere Versuche mit einer Dosis von 0,75 mg/kg keinen Anhalt. Immerhin ist es denkbar, daß die Erregung nach Amidopyrin erst nach hohen Dosen in Erscheinung tritt und im Extremfall als Krampfanfall zur Wirkung kommt, was aus Vorversuchen zu vermuten ist, bei denen wir mit doppelter Dosierung und schneller Applikation des Pharmakons Krampfzustände auszulösen vermochten.

IV. Eine stoffwechselsenkende Wirkung des Amidopyrins konnte nur in der kalten Umgebungstemperatur beobachtet werden. Es trat jedoch auch bei 25°C eine geringe Verminderung der CO_2-Abgabe ein. Die nachstehende Tabelle gibt Auskunft über die prozentuale Verminderung und Vermehrung der Wärmebildung- und abgabe nach dem Gleichgewichtswert.

	Amidopyrin		Amidopyrin u. Pyrogen	
Temp.	W.-Bildung%	W.-Abgabe%	W.-Bildung%	W.-Abgabe%
13°C	- 6,9	- 3,8	- 1,8	- 8,7
25°C	- 1,7	- 3,4	- 1,3	+ 5,4
29°C	- 0,1	+ 1,15	+ 1,8	+ 4,6

Tabl. 1 Wärmebildung- und abgabe nach Amidopyringabe und kombinierter Injektion v. Pyrogen und Amidopyrin bezogen auf die gesamte Versuchszeit.

v. HAUSCHILD (1960) weist darauf hin, daß Amidopyrin die Erregbarkeit der glatten Muskulatur herabsetzt. An Hand von Veränderungen im Kurvenverlauf der Ohrtemperatur kann vielleicht diese Aussage mit größter Vorsicht unterstrichen werden.

Eigentümlicherweise wurde die Rectaltemperatur in der Kälte deutlich, in 29°C Umgebungstemperatur nur gering vermindert, wohingegen bei 25°C keine Wirkung des Antipyretikums zu erkennen war. Die Wirkung von Amidopyrin läßt sich nicht durch eine einfache Verstellung der Temperaturregulation auf einen tieferen Wert erklären, da dann in allen drei Temperaturbereichen eine Senkung der Rectaltemperaturen hätte erfolgen müssen.

Amidopyrin und Pyrogen

Die kombinierten Versuche brachten in allen drei Temperaturbereichen eine deutliche Unterdrückung und Verzögerung der Pyrogenwirkung. Die Beeinflussung durch das Antipyretikum war derart stark, daß es nicht nur das Fieber unterdrückte, sondern auch besonders bei den Kälteversuchen eine Verminderung der Rectalwerte unter ihre Ausgangswerte hervorrief. In Übereinstimmung mit den Amidopyrin-Versuchen wurde in Kälte und Wärme die Fieberreaktion am stärksten unterdrückt. Auch bei 25°C Umgebungstemperatur trat zunächst eine Coupierung der Fieberreaktion ein. Jedoch eine Stunde nach der Pyrogeninjektion begann die Rectaltemperatur wieder zu steigen

und erreichte etwa 3 Stunden post injectionem den Ausgangswert, der in den folgenden zwei Stunden um ca. 1°C überschritten wurde. Diese, den Ausgangswert übersteigende Reaktion, wurde eigentümlicherweise weder bei 13°C noch bei 29°C Umgebungstemperatur beobachtet.

Für die einzelnen Temperaturzustände ergaben sich folgende Reaktionen:

In der Kälte (13°C) wurde die Temperatursenkung, die das dreifache derjenigen bei alleiniger Amidopyringabe ausmachte, durch einen starken Abfall der CO_2-Produktion eingeleitet: gleichzeitig war in der ersten halben Stunde keine Einschränkung der Wärmeabgabe zu verzeichnen. Diese setzte erst nach 30 min. langsam ein und war auf Grund des zeitlichen Verlaufs als Folgereaktion auf den Kerntemperaturabfall aufzufassen.

Bei 25°C war wieder ein Abfall der Wärmebildung als erster Schritt zur Rectaltemperatursenkung anzusehen, der in der ersten halben Stunde nach der Injektion sogar mit einer geringfügigen Verminderung der Wärmeabgabe verbunden war.

In warmer Umgebung konnte man bei 29°C einen langsamen, kontinuierlichen Abfall der Rectaltemperatur beobachten, der im Gegensatz zu den beiden anderen Temperaturzuständen mit Erhöhung der Wärmebildung und der Wärmeabgabe einherging, wobei die Steigerung der Wärmeabgabe überwog.

Grundsätzlich ist also festzustellen, daß zur Regulation der Körpertemperatur hauptsächlich die Stoffwechselleistung verwendet wurde: erst bei 29°C mußte auch die physikalische

Wärmeregulation als wesentlich betrachtet werden.
Nach allgemeiner Auffassung wirken die Antipyretika durch Rückführung des nach oben fieberhaft verstellten Sollwertes (GOETTE 1961, HAUSCHILD 1960, EICHHOLZ 1951). Für unsere Versuche ließe sich diese Beobachtung bestätigen. Auffallend dabei ist, daß bei Kälte und bei 25°C Umgebungstemperatur die Ausgangswerte deutlich unterschritten wurden, während bei 29°C dieser Effekt nicht eintrat. Auch ließ sich bei 25°C erkennen, daß nach 2-3 Stunden - zu diesem Zeitpunkt ließ die Amidopyrinwirkung langsam nach - eine deutliche Fieberreaktion auftrat, die weder bei 13°C noch in der Wärme bei 29°C beobachtet werden konnte. Auch muß hervorgehoben werden, daß die initiale Senkung des Stoffwechsels durch Amidopyrin nur bei 13°C und bei 25°C deutlich wurde, während bei 29°C ein Anstieg sowohl der CO_2-Produktion als auch der Wärmeabgabe post injectionem auftrat. In diesem Fall war kein Abfall der Rectaltemperatur zu beobachten.

Wie ist dieses Verhalten zu erklären?
Vergegenwärtigt man sich, daß durch die pyrogenen Substanzen das Temperaturniveau nach oben verstellt wird (LIEBERMEISTER 1875), so müssen als Folge die Stoffwechselvorgänge ansteigen. Daher ist es verständlich, daß durch Amidopyrin der Regler zur Norm zurückgeführt und die Wärmebildung gesenkt werden. Auffallend war, daß Amidopyrin dann wirksam war, wenn ein Mißverhältnis zwischen Peripherie und Zentrale bestand, wobei 25°C-Umgebungstemperatur als

Normalbedingung angesehen wird.
Auf dieser Basis konnte der Temperaturabfall bei 13°C gedeutet werden. Die kalte Umgebungstemperatur entsprach im Prinzip einer Sollwertverstellung nach oben, d.h. gemessen an Normalbedingungen ist die Peripherie kälter. Um diese Kälteimpulse zu kompensieren, stieg der Stoffwechsel an. Die Wirkung des Amidopyrins bestand nun in einer Verstellung des Reglers nach unten und - als Folge davon - in einer Stoffwechselsenkung sowie in einem Abfall der Rectaltemperatur. Wurde nun Pyrogen gegeben, so verstärkte sich zunächst die Amidopyrinwirkung dadurch, daß eine "doppelte" Verstellung des Reglers nach oben erfolgte - durch die Wirkung der kalten Umgebungstemperatur und durch die Gabe des Pyrogens -. Infolgedessen konnte das Antipyretikum stärker fiebersenkend wirken.

Beim Überschreiten des Wirkungsmaximums des Amidopyrins nach einer Stunde setzte eine starke Zunahme der Wärmeproduktion ein.

Bei 25°C-Umgebungstemperatur, die als Normalbedingung angesehen wurde, ergab sich durch das Amidopyrin keine Änderung der Rectaltemperatur und wahrscheinlich auch keine Beeinflussung der Sollwerteinstellung. Nach Pyrogengabe ließ sich eine fiebersenkende Wirkung so lange verfolgen, wie der Amidopyrineffekt anhielt. Bei nachlassender Antipyretikum-Konzentration an den Reaktionsorten wurde die Pyrogenreaktion in der Steigerung der Rectaltemperatur sichtbar.

In warmer Umgebung war das Verhältnis von Peripherie zum Zentrum in umgekehrter Weise verändert; der Organismus verhielt sich so, als ob der Regler auf einen niederen Wert eingestellt war. Wurde nun Amidopyrin verabfolgt, war der Organismus offenbar bestrebt, das natürliche Gefälle zwischen Zentrum und Peripherie wieder herzustellen, indem er verstärkt Wärme abgab.

Nach Pyrogengabe wurde der Regler nach oben verstellt und es erfolgte, da nun bei höherer Hauttemperatur ein "normales" Innervationsgefälle zwischen Peripherie und Zentrale hergestellt war, bei Pyrogengabe keine Reaktion der Rectaltemperatur.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Amidopyrin immer dann wirksam wurde, wenn ein Mißverhältnis zwischen Zentrum und Peripherie, gemessen am 25°C-Wert (Indifferenzwert), bestand. Dabei schien es gleichgültig zu sein, ob es sich um eine echte oder potentielle Sollwertverstellung nach unten oder oben handelte.

SCHLUSS

1. An 72 Kaninchen mit einem mittleren Gewicht von ca. 3190 g wurden Versuche in 3 Gruppen durchgeführt. I. Untersuchungen mit einem pyrogenen Lipopolisaccharid aus Salmonella abortus equi. II. Experimente mit dem Antipyretikum Amidopyrin. III. Kombinierte Versuche mit Amidopyrin und Pyrogen. Dabei wurde die Einzelwirkung der Pharmaka und deren kombinierte Wirkung bei drei verschiedenen Temperaturbereichen (13°C, 25°C, 29°C) auf den tierischen Organismus beobachtet. Die Pyrogendosis betrug 1 Gamma/kg i.v.; die Amidopyrindosis 75 mg/kg i.m.. Gemessen wurde die Rectal-, Haut- und Ohrtemperatur, sowie die Herz- und Atemfrequenz, die CO_2-Abgabe und mittels direkter Kalorimetrie die gesamte und feuchte Wärmeabgabe.

2. Pyrogenversuche: Die Toxingabe rief bei 25°C ein biphasisches Fieber hervor, das bei 29°C etwas eher zur Wirkung kam. Die Fieberreaktion wurde durch eine verminderte Wärmeabgabe und eine vermehrte Wärmeproduktion (CO_2-Anstieg) hervorgerufen. Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit der Literatur, wonach durch eine zentrale Wirkung des Pyrogens im Hypothalamusgebiet eine Sollwertverstellung auf ein höheres Niveau induziert wird. Im Gegensatz zu den Versuchen bei 25°C und 29°C erbrachte die Kältebelastung zunächst eine Verminderung aller Temperaturwerte und der Wärmebildung post injectionem, die in

einer antiadrenergen Reaktionskomponente des Pyrogens gesehen wurde. Erst 2 Stunden post injectionem erfolgte ein Anstieg der Rektaltemperatur und des Stoffwechsels.

3. Amidopyrinversuche: Das Antipyretikum hatte bei allen drei Temperaturbereichen einen unterschiedlichen Einfluß auf die Rectaltemperatur. Bei 13°C trat eine Verminderung der Werte ein; bei 25°C blieb der Kurvenverlauf nahezu konstant; in der Wärme konnte nach einem geringen Abfall der Rectaltemperatur ein mäßiger Anstieg beobachtet werden. Eine deutliche Wirkung des Antipyretikums auf den Stoffwechsel wurde in Form einer Verminderung post injectionem nur bei 13°C beobachtet. In der Wärme wurde die Rectaltemperatur mehr durch die Wärmeabgabe geregelt. Bei 25°C bestand ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe.

4. Kombinationsversuche: Die kombinierte Gabe von Pyrogen und Amidopyrin erwirkte in allen drei Temperaturbereichen eine vollständige oder partielle Unterdrückung der Fieberreaktion. Dabei ergab sich, daß Amidopyrin immer dann wirksam wurde, wenn eine Verstellung des Sollwertes der Temperaturregulation eingetreten war.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. Aschoff, J. -Wärmehaushalt- Lehrbuch der Physiologie des Menschen (Landois-Rosemann)I/331-369 28.Aufl. Urban u.Schwarzenberg,München-Berlin (1960)

2. Aschoff,J. Günther,B. Kramer,K. -Energiehaushalt und Temperaturregulation- II/1-112,Urban u.Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1971)

3. Ban,T. -Electroencephalographic studies of antipyretic analgesies.II The effect of Amidopyrine on the rabbit- Jap.J.Pharmacol. 13/104-121 (1963)

4. Benzinger,T.H. -A calorimeter for rapid determination of heatloss and heatproduction in laboratory animals- Rev.scient.Instrum. 25/370-377 (1954)

5. Benzinger,T.H. Huebscher,R.G. Kitzinger,Ch. -Human calorimetry by means of the gradient principle- Rev.scient.Instrum. 12/1-24 (1952)

6. Benzinger,T.H. Kitzinger,Ch. -Direct calorimetry by means of the gradient principle- Rev.scient.Instrum. 12/849-860 (1949)

7. Brendel,W. -Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation- Pflügers Arch.ges.Physiol.270/607-628 (1960)

8. Bronstert,G. -Beeinflußbarkeit der Regulationsmechanismen am fiebernden Kaninchen- Med.Diss.Marburg (1962)

9. Cannon,W.B. -Die Notfallsfunktion des sympathicoadrenalen Systems- Ergebn.d.Physiol. 27/380-406 (1928)

10. Dullenkopf,D. -Unveröffentlichte Versuche des Pharmakologischen Instituts (Lahnberge) Marburg (1970)

11. Eichholtz,F. -Lehrbuch der Pharmakologie- 213-214 u.217, 7.Aufl.Springer Verlag (1951)

12. Eichenberger,E. -Fieber und endogene Hyperthermie durch pharmakologische,immunologische und physikalische Maßnahmen- Handbuch der experimentellen Pharmakologie $XVI_{15}/215$,Springer Verlag,Berlin-Heidelberg-New York (1966)

13. v.Euler,C. -The physiology and pharmacology of temperaturregulation with particular feverence to the chemical mediations- Proc.sec.int.Pharm.Meet.2/135 (1963)

14. Goette,D. -Über die Auslösung thermoregulatorischer Reaktionen beim Hund unter Amidopyrinwirkung- Pflügers Arch.f.ges.Physiol.274/192-212 (1961)

15. Goodman,L. Gilman,A. -The Pharmacol.Basis of Therapeutics- 334-335, 4th Edition,The MacMillan Comp. New York (1970)

16. Haan,J. -Neuere Erkenntnisse über die Natur und Wirkung pyrogener Substanzen- Pharm.Rundschr.2.Jahrg./5 (1960)

17. Haan,J. Albers,C. -Thermoregulatorische Reaktionen unter Pyrogenwirkung- Arch.exp.Path.Pharmak.238/87 (1963)

18. Haan,J. Schmidt,A.W. -Pharmacological studies on the effect caused by pyrogen on rabbits- Proc.sec.int.Pharm.Meet.2/211-217 (1963)

19. Hauschild,F. -Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie- 736-737 u.922-936, 2.Aufl.Thieme Verlag, Leipzig (1960)

20. Hemingway,A. Starke,R.W. -An investigation of chemical temperature regulation- Am.J.Physiol.134/596-602 (1941)

21. Hensel,H. -Temperaturregulationen- Lehrbuch der Physiologie des Menschen (Keidel,W.D.)214-226 Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

22. Jaques,R. -Rapid induction of a tolerance to the antiinflammatory action of Amidopyrin- Helv.physiol.pharmacol.Acta.23/307-310 (1965)

23. Jurna,L. -Die Wirkung von Pyramidon auf die Entladung der Muskelspindeln beim Streckreflex- Arch.exp.Path.Pharmakol.246/287-296 (1963)

24. Kampschmidt,R.F. -A comparison of the effect of rabbit endogeneous pyrogen on the body temperature of the rabbit and lowering of plasma iron in the rat- Proc.Soc.Exp.Biol.Med.133/128-130 (1970)

25. Kuschinsky,G. -Taschenbuch der modernen Arzneimittelbehandlung- 219, 5.Aufl. Thieme Verlag,Stuttgart (1970)

26. Kuschinsky,G. Lüllmann,H. -Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie- 123, 4.Aufl.Thieme Verlag,Stuttgart (1970)

27. Kuzina,N. -On the combined action of Maprobamate and Pyramidon-
Farmakol.i.Toksikol.26/568-573 mit engl.Zus.fass. (1963)

28. Levassort,C. -Action de quelques agents pharmacodynamiques,hyperthermisants et hypothermisants sur le mêtabolisme de base du lapin-
J.Physiol.(Paris) 56/767-772 (1964)

29. Liebermeister,C. -Lehrbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers-
341-359,Verlag Vogel,Leipzig (1875)

30. Lüstineck,K. -The effect of some drugs on oxygen consumptions in rat under basal conditions and during cold stress-
Physicol.bohemoslov.11/343-350 (1962)

31. Meyer,H.
Gottlieb,R. -Die experimentelle Pharmakologie-
565,Urban u.Schwarzenberg.Verlag Wien (1925)

32. Møller,K. -Pharmakologie-
472-476, 3.Aufl. B.Schwabe Verlag, Basel (1956)

33. Pfleger,K.;Rummel,W.
Seifen,E.; Bleicher,H. -Vergleichende toxikologische Untersuchungen einiger Antineuralgika mit ^{51}Cr-markierten Erytrozyten-
Arch.int.Pharmacodyn.134/467-481 (1961)

34. Rappoport,S.M. -Medizinische Biochemie-
815,2.Aufl.Verlag Volk u.Gesundheit Berlin (1964)

35. Siegert,M.;Alsleben,B.
Liebenschütz,W.Remmer,H. -Unterschiede in der mikrosomalen Oxidation und Acetylierung von Arzneimitteln bei verschiedenen Arten und Rassen-
Arch.exp.Path.Pharmacol.247/509-521 (1964)

36. Schmith,R.E. -The physiology of thermoregulation- Proc.sec.int.Pharm.Meet.2/145-154 (1963)

37. Schmid,W. Breuninger,H. -Über Blutdruckreaktionen auf künstliche Hypo- und Hyperthermie und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit- Arch.exp.Path.Pharmacol.225/251-259 (1955)

38. Schoepke,H. Shideman,F.E. -The cardiac effects of certain pyridine derivates and their correspondings N-oxides- J.Pharmacol.exp.Ther.135/358-366 (1962)

39. Schwarzmann,K.R. -Die Pyrogenwirkung an Kaninchen und ihre Beeinflußbarkeit durch Pharmaka- Med.Diss.Marburg (1961)

40. Stursberg,W. -Unveröffentlichte Versuche des Pharmakologischen Instituts (Lahnberge) Marburg (1971)

41. Westphal,O. -Über bakterielle Reizstoffe- Zeitschr.f.Naturfor. 7b/536 (1952)

42. Wilk,M. -Organische Chemie- 71,71a/81, Hochschultaschenbücher-Verlag, Bibliographisches Institut Mannheim (1965)

43. Winter,Ch. -Pyretogenic effects of bacterial lipopolysaccharide and the assey of antipyreticsdrugs in rat- Toxicol.appl.Pharmacol.5/247-256 (1962)

LEBENSLAUF

17.1.1948	-	geboren als Tochter des Zahnarztes Dr.med.dent. H. Nitz und der Zahnärztin I. Nitz geb. Römler in Delitzsch (Sachsen).

Schulbildung

1954 - 1959	-	Comenius-Mittelschule in Delitzsch.
1959 - 1967	-	Neusprachliche Gymnasien in Düsseldorf, Velbert, und Remscheid-Lennep.
4.7.1967	-	Reifeprüfung am Röntgen-Gymnasium in Remscheid-Lennep.

Studium

12.10.1967	-	Immatrikulation für das Fach Zahnheilkunde an der Philipps-Universität zu Marburg a.d.Lahn.
1.10.1968	-	Naturwissenschaftliche Vorprüfung.
18.3. 1970	-	Zahnärztliche Vorprüfung.
1.8. 1970	-	Beginn der Untersuchungen an Kaninchen im Pharmakologischen Institut Lahnberge.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

An der Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn

Dimroth, Engelhardt, Geus, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koch, Koecke, Korb, Mahr, Niemeyer, Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec, Salfeld, Schiff, Schmidt, Schnell, Seidel, Spiegelberg, Stucke, Vogt, Walcher.